

Здоровье женщины

№2 (148) '2020

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



**ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ.
ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ
ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА:
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО
ЕТИОЛОГІЮ, ПРИНЦИПИ
ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ** 7

**АКУШЕРСЬКІ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ
НАСЛІДКИ У ЖІНОК
ІЗ ЗАГРОЗОЮ ПЕРЕРИВАННЯ
ВАГІТНОСТІ** 21

**ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ
ПРОФІЛАКТИКИ НАКОПИЧЕННЯ
ВНУТРІШНЬОМАТКОВОЇ
РІДИНИ У ЖІНОК
У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИЙ
ПЕРІОД** 38

**ПЕРИГРАВИДАРНИЙ
МЕНЕДЖМЕНТ
РЕВМАТИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ** 42

**«АТИПОВА» АДЕНТОМИЯ
У ДІТЕЙ** 65

ГЕДЕОН РИХТЕР
РИХТЕР ФерроБіо
Richter FerroBio
40 таблеток
Дітячий дозозам

Низькодозова комбінація гемового і негемового заліза

Для жінок репродуктивного віку

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

Листівки вкладені до дитячої дошки РИХТЕР ФерроБіо.
Склад на одну порцію (1 таблетка): гемовий (декстрин ФерроФерит) – 50 мг; заліза сульфат ІІ (FerroSulfate) – 81 мг. Ринковий ціна включає: промислові та торговельні маркетингові витрати. РИХТЕР ФерроБіо особливо корисний для вагітних жінок, в старі станах, вимагає великої кількості заліза у проміжних, при інтенсивній або в разі випадку втрачі крові особливе важливе місце займає у період активного росту, спортивним, а також в ситуації, коли потрібна велика кількість заліза в організмі, при варті ваги або ваганні вагітної в осіб, які сприймають профілактичне лікування. Після спокійного репродуктивного циклу, в разі вагітності та репродуктивної діяльності дозволяється приймати дозу 17 таблеток 3 рази на день, заповнюючи суточну потребу, починаючи від третього тижня вагітності до 24 тижнів. Протягом вагітності ірандіальна чутливість до елементів продукту, для вагітних до 12 тижнів. Активація поповнення заліза, надаючи заліза при народженні здоровий малюк. З обережністю лікувати не страждають на оксидативні захворювання, з особливою увагою до лікування літальних і в разі вагітності фетальні захворювання. **Важливо:** РИХТЕР ФерроБіо, Шалкунівська Подорож 2, 2510 Київ, Бельгійський виробник: BFG «Борн Ріхтер», Туринська. Не є лікарським засобом. Ринковий дитячий дозозам.
Інформація про дієту і дозування для використання у професійній діяльності медиків та фармацевтичних працівників. Не є лікарським засобом.

Завантажте доповнювальний додаток Rixter AR на Android чи iOS та живіть зображення

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

РИХТЕР ФерроБіо



ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ 2 (148)/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 № 3 від 11.03.2020.

Підписано до друку 14.05.2020.

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

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

НАШ ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС: 74598

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

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

Фотовивід 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
В.О. Потапов
Т.Г. Романенко
О.В. Ромащенко
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 2 (148)/2020

УЧРЕДИТЕЛИ

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

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

БАХТИЯРОВА Д.О.

ЩЕРБИНСКАЯ Е.С.

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

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

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

РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской академии
последипломного образования имени П.Л. Шупика.
Протокол № 3 от 11.03.2020.

Подписано к печати 14.05.2020.

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

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИЙ И ИЗДАТЕЛЕЙ

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

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

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

Тираж – 5500 экз.

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

Фотовывод и печать

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

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

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

© Бахтиярова Д.О., 2020

© Щербинская Е.С., 2020

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ имени П.Л. ШУПИКА

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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ HEALTH OF WOMAN

Всеукраинский научно-практический журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ДИРЕКТОРА ПРОЕКТА

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

ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ

И.Н. Лукавенко

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А.А. Попильнюк

РЕКЛАМА

Е.О. Панова

ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Н.А. Викторова

КОРРЕКТОР

Л. В. Тищенко

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

С.О. Обедникова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Т.В. Авраменко
В.А. Бенюк
О.А. Берестовой
Г. Битман (Израиль)
В.И. Бойко
Р.Г. Ботчоришвили (Франция)
Г.И. Брехман (Израиль)
И.Б. Венцковская
И.Б. Вовк
Н.И. Генык
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
В.А. Потапов
Т.Г. Романенко
О.В. Ромащенко
Н.Н. Рожковская
А.Я. Сенчук
Н.Я. Скрипченко
А.И. Соловьев
А.А. Суханова
Т.Ф. Татарчук
Р.А. Ткаченко
В.А. Товстановская
Л.Е. Туманова
А.Г. Цыпкун
О.С. Шаповал
А.М. Юзько
Н.Е. Яроцкий

HEALTH OF WOMAN 2 (148)/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 №3 from 11.03.2020.

Passed for printing 14.05.2020

Articles published in the journal «Health of Woman» – reviewed.
Authors are responsible for accuracy of the facts and other infor-
mation in the publication. Advertisers are responsible for the con-
tent of advertising, as well as those appearing in the advertisement
information requirements of the law. The editors and publishers
are not responsible for the accuracy of the information published
in promotional materials.

Editorial opinion may not coincide with the opinion of the authors
of the publication.

Reprinting material only with the written permission of the
publisher.

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

EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND TELEPHONE OF PUBLISHERS

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

OUR SUBSCRIPTION INDEX: 74598

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

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

Imagesetter and Printing

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

© Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education,
2020

© SI «Institute of pediatrics obstetrics and 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
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. Tsyppkun
O.S. Shapoval
O.M. Yuzko
M.Ye. Yarotskiy

СОДЕРЖАНИЕ 2 (148)/2020

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Запальні захворювання органів малого таза:
сучасні уявлення про етіологію, принципи
діагностики та лікування
Н.М. Гичка, О.А. Щерба, Л.Д. Ластовецька7

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Профилактика больших акушерских синдромов
у беременных с резистентностью к
биодоступному прогестерону
Е.Н. Носенко 15

Акушерські та перинатальні наслідки
у жінок із загрозою переривання
вагітності, які проживають у зоні
збройного конфлікту
І.Ю. Романенко 21

Modern view of intra- and post-operative
blood loss prevention during
hysteroscopic resection in patients with
submucous uterine leiomyoma
V.O. Benyuk, N.G. Korniets, V.F. Oleshko,
O.V. Zabudskyi 25

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Фітотерапія як складова клінічного рішення
при тактиці відтермінованого призначення
антибактеріального лікування дітям із
урологічною симптоматикою
на амбулаторному етапі
Т.В. Буднік..... 30

Оптимізація методів профілактики
накопичення внутрішньоматкової рідини
у жінок у постменопаузальний період
В.О. Бенюк, А.В. Кузьміна, Т.В. Ковалюк 38

Перигравидарний менеджмент ревматических
заболеваний
И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина 42

АКУШЕРСТВО

Стан лактації у породіль залежно від сімейного
становища
В.В. Курочка, Н.П. Королюк, С.В. Бенюк..... 53

ГИНЕКОЛОГИЯ

Результати лікування хворих з поліпами
ендометрія при застосуванні диференційованого
підходу
В.О. Бенюк, В.С. Ярмач, Ю.Г. Друш, Т.В. Ковалюк..... 56

Особливості змін вагінальної мікробіоти
у жінок фертильного віку як можливий
механізм виникнення хронічних запальних
захворювань статевих органів та сучасні
можливості корекції
Вл.В. Подольський, В.В. Подольський 60

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

«Атипова» аденомотомія у дітей
І.А. Косаківська..... 65

Результати застосування комбінованого
препарату магнію і вітаміну В6 у дітей
із поєднаним перебігом хронічного
гастроудоденіту та первинної артеріальної
гіпертензії
Ю.В. Марушко, А.С. Злобинець, Т.В. Гишак,
О.С. Комісарова 70

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Laparoscopic myomectomy in women
with reproductive intentions (Literature review)
I.Z. Gladchuk, G.V. Shitova, N.A. Zarzhitska..... 75

Лапароскопічна консервативна міомектомія у
пацієнток із репродуктивними намірами (Огляд
літератури)
І.З. Гладчук, Г.В. Шитова, Н.А. Заржицька..... 80


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





Bionorica®

Біль у грудях?

Мастодинон®

 препарат №1 у лікуванні доброякісних захворювань молочних залоз¹

 усуває напругу і набряк молочної залози²

 зменшує рівень пролактину, доведено плацебо-контрольованими дослідженнями³



Мастодинон®. Показання для застосування. У комплексному лікуванні перименоструального 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 дивертної 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.Е. (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 розсилення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

TABLE OF CONTENTS 2 (148)/2020

DISTANCE LEARNING

- Inflammatory diseases of the pelvic organisms
modern presentations about etiology, principles
of diagnosis and treatment**
N.M. Hychka, O.A. Shcherba, L.D. Lastovetska7

TOPICAL TOPICS

- Prevention of Great Obstetrical Syndromes
in pregnant women with bioavailable
progesterone resistance**
O.M. Nosenko..... 15
- Obstetric and perinatal outcomes in women
with threatened interruption of pregnancy,
living in the armed conflict zone**
I.Yu. Romanenko 21
- Modern view of intra- and post-operative
blood loss prevention during
hysteroscopy in patients with
submucous uterine leiomyoma**
V.O. Benyuk, N.G. Korniets, V.F. Oleshko,
O.V. Zabudskiy 25

FOR PRACTICING PHYSICIANS

- Phytotherapy is a component of the clinical
decision in the tactics of delayed administration
of antibacterial therapy to children with
urological symptoms at the outpatient stage**
T.V. Budnik 30
- Optimization of methods for preventing
intrauterine fluid accumulation
in postmenopausal women**
V.A. Benyuk, A.V. Kuzmina, T.V. Kovaliuk 38
- Pregnancy management of rheumatic disease**
I.Yu. Golovach, Ye.D. Yehudina 42

OBSTETRICS

- The state of lactation in women in labor,
depending on marital status**
V.V. Kurochka, N.P. Korolyuk, S.V. Beniuk 53

GYNECOLOGY

- Results of treatment of patients with
endometrial polyps using a differentiated
approach**
V. Benyuk, V. Yarmak, Yu. Drupp,
T. Kovaliuk 56
- Features of changes in the vaginal microbiota
of women of fertile age as a possible mechanism
for the occurrence of chronic inflammatory
diseases of the genital organs and modern
correction possibilities**
V.I.V. Podolskyi, V.V. Podolskyi 60

PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

- «Atypical» adenotomy in children**
I.A. Kosakivska 65
- The results of using the magnesium and vitamin
B6 in children with a combined course
of chronic gastroduodenitis and primary
arterial hypertension**
Yu.V. Marushko, A.S. Zlobynets, T.V. Hyschak,
O.S. Komissarova 70

LECTURES AND REVIEWS

- Laparoscopic myomectomy in women
with reproductive intentions
(Literature review)**
I.Z. Gladchuk, G.V. Shitova, N.A. Zarzhitska..... 80

Запальні захворювання органів малого таза: сучасні уявлення про етіологію, принципи діагностики та лікування

Н.М. Гичка, О.А. Щерба, Л.Д. Ластовецька

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

Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) посідають перше місце у структурі гінекологічної захворюваності і є однією з причин порушення функцій не тільки репродуктивних органів, але і різних систем жіночого організму, безплідності, зниження якості життя. До ЗЗОМТ належать запальні процеси тіла матки, маткових труб, яєчників і тазової очеревини.

У статті наведені сучасні погляди щодо етіологічних чинників, етапів розвитку ендогенної інфекції і її клінічних проявів. Розглянуто механізми ендокринної та імунної регуляції мікробіоценозу піхви, а також взаємини ендогенної мікрофлори і збудників екзогенних статевих інфекцій. Представлені діагностичні підходи та принципи терапії ЗЗОМТ з урахуванням вираженості інфекційного процесу.

Ключові слова: запальні захворювання органів малого таза, сальпінгіт, ендометрит, мікробіоценоз, статева екзоінфекція, діагностика, принципи лікування.

Inflammatory diseases of the pelvic organisms modern presentations about etiology, principles of diagnosis and treatment

N.M. Hychka, O.A. Shcherba, L.D. Lastovetska

Inflammatory diseases of the pelvic organs (PID) occupy the first place in the structure of gynecological morbidity and are one of the causes of dysfunction of not only the reproductive organs but also various systems of the female body, infertility, and a decrease in the quality of life. The PID includes inflammatory processes of the uterus, fallopian tubes, ovaries and pelvic peritoneum.

The article presents modern views on etiological factors, stages of development of endogenous infection and its clinical manifestations. The mechanisms of endocrine and immune regulation of the vaginal microbiocenosis, as well as the relationship of endogenous microflora and pathogens of exogenous genital infections, are examined. Diagnostic approaches and principles of treatment of PID are presented, taking into account the severity of the infectious process.

Key words: pelvic inflammatory diseases, salpingitis, endometritis, microbiocenosis, sexual exinfection, diagnosis, treatment principles.

Воспалительные заболевания органов малого таза: современные представления об этиологии, принципах диагностики и лечения

Н.М. Гичка, Е.А. Щерба, Л.Д. Ластовецкая

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают первое место в структуре гинекологической заболеваемости и являются одной из причин нарушения функций не только репродуктивных органов, но и различных систем женского организма, бесплодия, снижения качества жизни. К ВЗОМТ принадлежат воспалительные процессы тела матки, маточных труб, яичников и тазовой брюшины.

В статье приведены современные взгляды на этиологические факторы, этапы развития эндогенной инфекции и ее клинические проявления. Рассмотрены механизмы эндокринной и иммунной регуляции микробиоценоза влагалища, а также взаимоотношения эндогенной микрофлоры и возбудителей экзогенных половых инфекций. Представлены диагностические подходы и принципы терапии ВЗОМТ с учетом выраженности инфекционного процесса.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, сальпингит, эндометрит, микробиоценоз, половая экзоинфекция, диагностика, принципы лечения.

Запальні захворювання жіночих статевих органів (ЗЗЖСО) посідають одне з провідних місць серед гінекологічної патології, їх діагностують у 60–65% хворих, які звернулися до жіночої консультації і у 30%, які направлені на лікування у стаціонар [5, 38]. Передбачалося, що до 2020 р. кожна з двох жінок, що досягла 25–30-річного віку, перенесе гостре запальне захворювання статевих органів [50]. Вони є частою причиною втрати непрацездатності, безплідності та інших ускладнень, а також зумовлюють збільшення витрат, пов'язаних зі зниженням якості життя хворих [7, 13, 37, 74], негативно впливаючи на стан репродуктивного здоров'я жінки [47, 56]

Практичні гінекологи стикаються з низкою труднощів під час лікування захворювань інфекційного генезу. Сьогодні до 80% таких захворювань проявляються у хронічних уповільнених формах, мають стерту симптоматику, рецидивний

характер. Вони важко піддаються лікуванню антибактеріальними препаратами [68].

За даними літератури, запальні процеси статевих органів розглядаються як відповідальні за формування такої гінекологічної патології, як ендометріоз, лейоміома матки, гіперпластичні процеси, безплідність, неопластичні захворювання шийки матки, а також функціональні розлади, що порушують нормальний перебіг вагітності [5].

Тому вдосконалення організації надання медичної допомоги пацієнткам з даною патологією – одне з найважливіших завдань сучасної медицини, від вирішення якого залежить прогноз соціально-економічного розвитку суспільства [23, 33].

Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) включають в себе спектр запальних захворювань верхніх відділів жіночих статевих шляхів з будь-якою комбінацією ендометриту, сальпінгіту, сальпінгофориту, пельвіоперитоніту [28, 80].

Серед етіологічних чинників виникнення запального процесу в жіночих статевих органах лідируючі позиції донедавна віддавали *Chlamydia trachomatis* і *Neisseria gonorrhoeae* [15]. У США кожен рік реєструють понад 600 тис. хворих на уrogenітальний хламідіоз. В Англії поширеність хламідійної інфекції найбільш висока у 15–19-річних жінок (800/100 тис. населення), у Швеції – 1000/100 тис. населення [13, 58]. В Україні за даними 2003–2008 рр. цей показник становив 10,99–11,7 випадку на 1 тис. населення у жінок репродуктивного віку [15]. Недавні дослідження свідчать, що частка випадків ЗЗОМТ, що належать до *N. gonorrhoeae* або *C. trachomatis*, знижується. Так, серед жінок з встановленим діагнозом гострого ЗЗОМТ менше 50% мали доказове підтвердження будь-якого з цих збудників [46, 64, 78, 81].

На сучасному етапі важливу роль у виникненні ЗЗЖСО відіграє так звана нормальна мікрофлора статевих шляхів (анаероби, *G. vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, кишкові грам-негативні палички і *Streptococcus agalactiae*) [15, 63, 81]. Мікробіоценоз піхви представлений не тільки конкретними мікроорганізмами, але і цілими мікробними спільнотами [16, 29]

Мікрофлора піхви змінюється протягом усього життя (препубертатний, репродуктивний періоди, постменопауза), протягом менструального циклу, а також щодоби і щогодини. Здатність коменсальних мікроорганізмів захищати від вторгнення власної мікрофлори з інших порожнин і мікрофлори статевого партнера є унікальною. При цьому оточення слизової оболонки перебуває у постійних змінах, які зумовлені гормонами, дієтою, сечовипусканням, дефекацією, менструацією, гігієнічними процедурами та інфекціями [29]

Вагінальний мікробіоценоз у жінок репродуктивного віку складається з постійно персистуючих і транзиторних мікроорганізмів. Мікрофлора піхви у нормі містить паличкоподібну флору – лактобацили, які підтримують кисле середовище (95–98%), коринібактерії та дифтероїди, а також кокову флору (анаеробні і здебільшого аеробні коки, гемолітичні і негемолітичні стрептококи; бета-гемолітичні стрептококи, ентерокок). Рідше виявляють клебсієлу, ентеробактерії й представників виду *Proteus*, кишкову паличку, а також гриби роду *Candida* [1, 8, 14].

Облігатна мікрофлора володіє дуже важливою властивістю – колонізаційною резистентністю, механізми якої такі:

- блокування рецепторів адгезії для сторонніх мікроорганізмів,
- конкурування мікроорганізмів за поживні субстанції,
- стимуляція рухомості епітелію слизових оболонок і процесів його оновлення на поверхні ворсин,
- продукування коротколанцюгових жирних кислот, перекисів, бактеріоцинів, лізоциму та інших антимікробних субстанцій,
- детоксикація антибіотиків за рахунок їхньої адсорбції чи біотрансформації,
- індукція імунної відповіді, яка має перехресні реакції щодо патогенних мікроорганізмів,
- продукування стимуляторів імуногенезу і активаторів фагоцитарної і ферментативної активності [3, 14, 29, 35].

Під впливом ендогенних і екзогенних факторів відбувається постійна зміна мікрофлори вагінального біотопа. Під впливом естрогенів підвищується утворення глікогену і муцину, посилюється васкуляризація піхвової стінки, що стимулює вірулентні ознаки патогенних мікроорганізмів [18, 29, 66]. Кількість аеробів зменшується у передменструальний період, у секреторній фазі циклу відзначається зменшення кількості умовно-патогенних мікроорганізмів і стимуляція росту лактобактерій [29].

Мікроорганізми, які постійно живуть у статевих шляхах, можуть за сприятливих умов стати вірулентними і спричи-

няти розвиток ЗЗЖСО. Мікробіоценоз репродуктивного тракту є складною системою, до якої входять мікроорганізми практично всіх таксонів. Функціонування цієї системи забезпечується взаємодією між макроорганізмом і представниками мікрофлори, а також внутрішніми взаємодіями між мікроорганізмами у складі асоціації.

Антимікробна стійкість статевих шляхів забезпечується складним комплексом захисних механізмів:

1. Анатомо-фізіологічні особливості слизових оболонок статевих органів.
2. Фізіологічна десквамація і цитоліз поверхневих клітин епітелію піхви, які зумовлені дією статевих гормонів.
3. Неспецифічні антимікробні механізми, які діють на клітинному рівні: фагоцитоз за допомогою макрофагів та поліморфноядерних лейкоцитів. Неспецифічні гуморальні фактори: білок плазми трансферин, який зв'язує залізо, необхідне для росту багатьох бактерій; опсоніни, які посилюють фагоцитарну активність клітин; лізоцим – пептид, який має антимікробну активність; лизин, який виділяється тромбоцитами у зоні запалення.
4. Імунні механізми захисту від грибкової, вірусної інфекції, внутрішньоклітинних бактеріальних паразитів. До них належать Т-лімфоцити, імуноглобуліни, система комплементу [15].

Мікробіоценоз каналу шийки матки, особливо його нижніх відділів, у здорових жінок практично не відрізняється від мікробіоценозу піхви, але кількість мікроорганізмів у каналі менша, ніж у піхві з превалюванням аеробно-анаеробних асоціацій. Тобто локальні фактори захисту у каналі шийки матки сприяють підтриманню стерильності ендометрія і створенню оптимальних умов для розвитку здорових нащадків.

Для верхніх відділів статевої системи особливе значення мають захисні механізми на рівні каналу шийки матки і ендометрія. Слиз, що накопичується у каналі шийки матки, є своєрідним бар'єром, який розділяє нижній і верхній відділи статевого тракту. У цервікальному слизі знаходяться антибактеріальні речовини, антитіла до таких мікроорганізмів, як кишкова паличка, гонококи, сальмонели, а також до вірусів простого герпесу і грибів *Candida*. У матці захисну функцію несе ендометрій, який запобігає проникненню мікроорганізмів періодичним відторгненням його функціонального шару під час менструації.

Отже, взаємодія мікрофлори і макроорганізму є багаторівневим комплексом, що забезпечує формування динамічної і багатокомпонентної мікроекосистеми, а також колонізаційну резистентність у даному біотопі, яка покликана підтримувати фізіологічну рівновагу в уrogenітальному тракту і забезпечувати профілактику патологічних процесів [3, 24, 29, 34].

Що стосується шляхів поширення інфекції, слід зазначити, що дисбіоз піхви (як і дисбіоз в інших порожнинних органах) можна розглядати як початковий етап формування ендогенної інфекції. Запальні захворювання статевих органів найчастіше мають висхідний характер [6, 29, 32, 52]. Проникнення інфекційних агентів у верхні статеві шляхи відбувається за допомогою сперматозоїдів, трихомонад, також можливий пасивний транспорт мікроорганізмів, останнє місце посідають гематогенний та лімфогенний шляхи.

Поширенню інфекції також можуть сприяти внутрішньоматкові процедури (зондування, гістеросальпінгографія, гістероскопія, пертубація, гідротубація, операції на статевих органах, аборт), внутрішньоматкова контрацепція [51, 76]. Особливо великий ризик у жінок, що не народжували.

З початком менструації склад мікрофлори статевих шляхів змінюється як кількісно, так і якісно, що відіграє значну роль у виникненні запальних процесів статевих органів. У передменструальний період концентрація аеробних бактерій зменшується приблизно у 100 разів, відповідно збільшується

концентрація анаеробів. Використання вагінальних тампонів під час менструації зменшує доступ кисню, що сприяє розвитку патогенної анаеробної популяції і може провокувати запальні процеси верхніх відділів статевих шляхів.

Післяпологова інфекція також посідає важливе місце серед причин запальних процесів статевих органів. Ускладнений перебіг вагітності, пологів і особливо кесарів розтин спричинюють розвиток запалення, причому після планових кесаревих розтинів у 3–5 разів менше, ніж після екстрених.

Етапність формування ендогенної бактеріальної інфекції можна уявити так. На початковому етапі під впливом ендогенних або екзогенних тригерних факторів формується дисбіотичний процес, що супроводжується зменшенням кількості облигатної мікрофлори та який може обмежуватись бактеріємією і антигенемією, пов'язаними з надмірним накопиченням факультативної умовно-патогенної ендогенної бактеріальної мікрофлори. При цьому можуть спостерігатись імунопатологічні і антиапоптозні ефекти, а також хромосомні аберації, пов'язані з деякими представниками факультативної мікрофлори (зокрема з мікоплазмами), що призводять до формування аутоімунних реакцій, пухлинної трансформації і приєднання вторинної інфекції [25, 29].

На наступному етапі може приєднатися запальний процес в органах сечостатевої системи як варіант місцевої негенералізованої ендогенної інфекції з порушенням функції цих органів. У разі поширення збудників за межі сечостатевої системи і формування запальних вогнищ в органах інших систем можна говорити про генералізовану ендогенну інфекцію. При цьому може бути відсутнє розмноження бактерій у крові і мати місце транзиторна бактеріємія і антигенемія, а також відсутні інші клініко-лабораторні ознаки сепсису [29, 31]. Однак при вираженому ослабленні імунорезистентності може формуватися септицемія і септикопемія з усіма його проявами і наслідками.

У разі інфікування збудниками інфекцій, що передаються статевим шляхом, та формування за їхньою участю дисбіотичного процесу виникнення і локалізація запальних вогнищ у сечостатевої системі залежатимуть від різновиду збудника і його тропності до певних тканин. При цьому у виникненні запальних вогнищ і різних ускладнень крім екзогенного патогену можуть брати участь представники видозміненої факультативної ендогенної мікрофлори [27, 29].

З ускладнень у першу чергу привертає увагу порушення фертильності у вигляді трубно-перитонеальної, ендокринної та маткової його форм. Трубно-перитонеальна безплідність формується за рахунок органічного або функціонального порушення прохідності маткових труб через запальний процес; ендокринна безплідність – за рахунок овуляторних дисфункцій і порушень утворення жовтого тіла, які спостерігаються при запальному процесі в яєчниках; маткова безплідність – за рахунок порушення дозрівання ендометрія при запальному процесі в матці [29].

Часто діагностують ектопічну вагітність і ускладнення при матковій вагітності у формі звичного невиношування плода (13–25%), передчасного розриву плодового міхура, передчасних пологів, післяпологового ендометриту, хоріоамніоніту і плацентиту, внутрішньоутробного інфікування плода (8–12%) і внутрішньоутробної загибелі плода. Також від наведених вище мікст-інфекцій у пацієнток відзначається хронічний біль у животі, синдром Fitz–Hugh–Curtis, реактивний артрит та невдалі спроби екстракорпорального запліднення [27, 29].

У разі хронізації екзогенної статевої інфекції (приблизно через 6 міс після інфікування незалежно від наявності або відсутності терапії) такі патогени, як *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Herpes simplex 1-го та 2-го типу*, *Papillomavirus*

та інші, поряд з *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma species* і грибами роду *Candida* можуть перебувати у складі факультативної піхвової умовно-патогенної мікрофлори вагінального біотопа з усіма особливостями їхнього впливу на місцевий мікробіоценоз.

При цьому найчастіше (особливо після лікування) хламідійна, герпетична і папіломавірусна інфекції спостерігаються у латентній формі, а трихомонадна, гонорейна і мікоплазма – у вигляді носійства. При зниженні імунорезистентності завжди є потенційна можливість їхньої активації. У цьому випадку вони поведуться як ендогенні інфекції з усім розмаїттям їхнього впливу на мікрофлору піхви. На користь цього аргументу свідчить довічна персистенція (латенція, що поєднується з періодами маніфестації) облигатних внутрішньоклітинних паразитів (вірусів і хламідій) у макроорганізмі при їхній постійній або транзиторній (закид у піхву з матки і маткових труб при менструаціях) наявності у піхві у складі факультативної частини вагінального біотопа [29].

У сучасних умовах характер перебігу інфекцій уrogenітальних шляхів має низку особливостей, які зумовлені як зміною біологічних властивостей патологічних агентів, так і сексуально-поведінковими особливостями пацієнток. У якості основних характеристик перебігу інфекційних процесів в уrogenітальних шляхах виділяють:

- багатовогнищевість запального процесу – одночасне ураження кількох органів з тенденцією до поширення інфекційного процесу;
- мікст-інфікування – наявність асоціацій збудників інфекційної природи, що належать до різних видів;
- персистувальний характер перебігу – тривалий латентний перебіг без значущих клінічних проявів;
- труднощі встановлення діагнозу за допомогою скринінгових методів лабораторної діагностики;
- неефективність традиційних терапевтичних заходів і серйозність виникаючих ускладнень [40].

Інфекційний характер запальних змін статевих органів, що виникли вперше, не викликає сумнівів [12, 39, 41, 45]. У подальшому у більшості пацієнток з хронічними процесами мікробний фактор вже не відіграє суттєвої ролі у виникненні загострень [20, 42, 69]. Так, про стерильність вмісту маткової труби при хронічному сальпінгіті і порожнини матки при хронічному ендометриті інформують багато дослідників [22, 49]. Під впливом неспецифічних факторів розвивається картина, що відтворює більшою чи меншою мірою первісний патологічний процес [19, 60], який тривало негативно впливає на жіночу репродуктивну систему [4, 10, 59]. Однак до сьогодні процес виявлення як гострих, так і хронічних ЗЗЖСО заснований на обіговості пацієнток з клінічними проявами патологічного процесу у медичних закладах. При цьому активне виявлення захворювань має спорадичний характер [23].

Під час діагностики будь-яких форм ЗЗОМТ слід пам'ятати, що хоча вони і є клінічним діагнозом, приблизно у 50% випадків може спостерігатись нехарактерна клінічна картина, яка симулює гострий апендицит, цистит, ниркову коліку та ін. [15]. Діагностика інфекційного процесу повинна включати наступні складові: констатація дисбіозу піхви; діагностика запальних вогнищ в органах сечостатевої системи; визначення сексуально-трансмісивної інфекції як екзогенного пускового фактора ендогенної інфекції; визначення інших екзо- і ендогенних факторів, що призводять до запуску інфекційного процесу з формуванням дисбіозу і запальних вогнищ [28].

Діагностика запального ураження часто передує всім іншим складовим діагностичного комплексу, позаяк хворі звертаються зі скаргами, у першу чергу, зумовленими саме запальним процесом. У рекомендаціях щодо лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, Центру з контролю

лю і профілактики захворювань (CDC) США, 2015 (Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015), заснованих на високих рівнях доказовості, зазначається, що емпіричне лікування ЗЗОМТ має розпочинатися у жінок з ризиком захворювань, що передаються статевим шляхом, якщо вони відчувають біль у ділянці таза або нижньої частини живота і виключена інша причина захворювання, відмінна від ЗЗОМТ, а також якщо наявний один або декілька з наступних трьох основних мінімальних клінічних критеріїв, які виявляють при обстеженні органів малого таза: біль при зміщенні шийки матки, тіла матки або придатків матки [81].

Діагностика ЗЗОМТ включає:

- гінекологічний огляд (оцінювання зовнішніх статевих органів, ділянки ануса і сечівника, вагінальний огляд у дзеркалах, бімануальне дослідження тіла матки і придатків, оцінювання зміщення шийки матки);
- лабораторні методи (мікроскопія зскрібків та ін.);
- інструментальні методи (УЗД, лапароскопія, гістероскопія, кольпоскопія та ін.) [28].

Один або декілька з наступних додаткових критеріїв можуть бути використані для підтвердження діагнозу ЗЗОМТ:

- підвищення температури тіла $> 38,3^{\circ}\text{C}$;
- аномальні слизово-гнійні виділення з шийки матки або легка травматизація слизової оболонки шийки матки;
- наявність великої кількості лейкоцитів під час простої мікроскопії вагінальних виділень;
- підвищена швидкість осідання еритроцитів;
- підвищений рівень С-реактивного білка;
- результати лабораторного обстеження, що підтверджують цервікальну інфекцію *N. gonorrhoeae* або *S. trachomatis*.

Наприклад, наявність ознак запалення нижніх статевих шляхів (переважання лейкоцитів у секреті піхви, ексудати шийки матки або пухкість шийки матки), на додаток до одного з трьох мінімальних критеріїв, підвищує специфічність діагнозу. Якщо ці критерії відсутні, то діагноз ЗЗОМТ мало ймовірний, і слід розглянути альтернативні причини болювого синдрому. Бактеріоскопічне дослідження також може виявляти наявність супутніх інфекцій (бактеріального вагінозу, трихомоніазу та ін.) [81].

Згідно з рекомендаціями CDC (2015), всі жінки, яким встановлений діагноз гострого ЗЗОМТ, повинні бути обстежені на ВІЛ, а також на гонорею і хламідіоз з використанням тестів ампліфікації нуклеїнових кислот (ПЛР) [81]. Слід зазначити, що діагностичні тести на гонорею повинні бути отримані до початку терапії. Установлено, що скринінг і лікування сексуально активних жінок щодо хламідіозу знижує ризик ЗЗОМТ [55, 67]. Однак сьогодні немає достатньої доказової бази, схвалені FDA для використання у США, щодо необхідності тестування жінок з ЗЗОМТ на *Mycoplasma genitalium* [81].

Завдяки введенню молекулярно-генетичних методів, діагностика різновидів дисбіозу піхви не викликає великих труднощів. Порівняльний аналіз ефективності ідентифікації анаеробів за допомогою ПЛР та традиційного бактеріологічного дослідження зафіксував набагато більшу ефективність молекулярно-біологічних методів [26, 29, 77].

У деяких випадках може знадобитися застосування методів, які визнані найбільш точними у діагностиці ЗЗОМТ і включають в себе:

- біопсію ендометрія з встановленням гістопатологічних ознак ендометриту;
- трансвагінальну сонографію або магнітно-резонансну томографію – методи, що виявляють потовщені, заповнені рідиною маткові труби, наявність вільної рідини у малому тазі або в трубно-яєчниковому комплексі;
- доплерівське дослідження, яке передбачає інфекцію таза (наприклад гіперемію маткових труб);
- лапароскопічні ознаки ЗЗОМТ.

Біопсія ендометрія для підтвердження діагнозу ендометриту виправдана у жінок з ознаками ЗЗОМТ, які пройшли лапароскопію та у яких не було виявлено візуальних ознак сальпінгіту [15, 81].

Під час лікування ЗЗОМТ необхідно застосовувати загальновідомий комплекс, що включає етіотропну антибіотикотерапію, ензимотерапію (для потенціювання антибіотиків), застосування органопротекторів, імуномодуляторну терапію, симптоматичну терапію, психотерапію, застосування еубіотиків (корекція кишкової мікрофлори після закінчення вживання антибіотиків), протиспайкову і протизапальну медикаментозну і фізіотерапію [9, 11, 17, 21, 30].

Корекція ендогенної інфекції повинна включати кілька етапів:

- 1) ліквідацію запальних вогнищ в органах сечостатевої та інших системах і пов'язаних з ними ускладнень;
- 2) усунення дисбіотичного процесу як джерела бактеріємії і антигенемії і першопричини виникнення запальних вогнищ;
- 3) виявлення і ліквідацію всіх тригерних факторів (у тому числі екзогенної інфекції і ендокринопатії), які могли б призвести до розвитку дисбіозу у майбутньому.

Необхідно пам'ятати про те, що успіх діагностики та лікування екзогенної статеві інфекції у жінок залежить від якісної реалізації цих складових у їхніх статевих партнерів.

При вираженій стійкості патогенів до антибактеріальних препаратів і внутрішньоклітинної персистенції деяких з них (хламідії і віруси) проведення повної санації буває неможливим [28]. У цьому випадку першорядне значення має тактика мінімізації їхньої кількості для створення стійкої рівноваги з облігатною мікрофлорою. Особливо вона виправдана стосовно інших, менш патогенних, представників факультативної частини вагінальної мікробіоти, таких, як *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus* spp., *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides* spp., *Atopobium* spp. і т.д. [28].

Нерідко за наявності екзогенної статеві інфекції і, в результаті цього, формування ендогенної інфекції застосування антибактеріальних і антипротозойних препаратів вирішує одночасно два завдання:

- вплив на збудник екзогенної статеві інфекції;
- вплив на представників факультативної частини ендогенної мікробіоти, що визначили дисбіотичний процес.

Оптимальний режим лікування та віддалені результати раннього лікування жінок з субклінічними формами ЗЗОМТ невідомі. Сучасні принципи терапії ЗЗОМТ повинні забезпечувати емпіричне охоплення широкого спектра можливих патогенів. Згідно з рекомендаціями CDC (2015), всі схеми лікування ЗЗОМТ повинні бути ефективними також проти *N. gonorrhoeae* і *S. trachomatis*, тому що негативний ендцервікальний скринінг на ці мікроорганізми не виключає інфікування ними верхніх статевих шляхів.

На сьогодні відсутні доказові дані, що підтверджують ефективність схем лікування препаратами, які не охоплюють анаеробні мікроорганізми і запобігають віддаленим ускладненням (безплідності і позаматкової вагітності), тому загальноприйнятим є використання у схемі лікування ЗЗОМТ препаратів з анаеробною активністю.

Лікування слід починати якомога раніше, як тільки встановлений передбачуваний діагноз, оскільки профілактика віддалених наслідків залежить від раннього введення відповідних антибактеріальних препаратів. Під час вибору режиму лікування необхідно враховувати доступність, вартість і прийнятність його для пацієнта [72].

У жінок із ЗЗОМТ легкого або середнього ступеня тяжкості парентеральні і пероральні схеми мають однакову ефективність. Показання для госпіталізації: диференціальна діагностика, наприклад, з апендицитом; тубооваріальний абсцес; вагітність; тяжкий перебіг захворювання (нудота, блювання, висока температура тіла); пацієнтка не в змозі дотримуватися або переносити амбулаторний оральний режим вживання препаратів; відсутня клінічна відповідь на пероральну антимікробну терапію.

Безліч досліджень демонструє високу ефективність парентеральних схем лікування ЗЗОМТ [62, 74]. Перевести пацієнтку на пероральну терапію допускається протягом 24–48 год після клінічного поліпшення. Жінкам з тубооваріальним абсцесом рекомендується парентеральне лікування не менше ніж протягом 24 год стаціонарного спостереження.

У керівництві з лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, Центру з контролю і профілактики захворювань (CDC) США, 2015 (Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015) рекомендовані наступні парентеральні схеми лікування ЗЗОМТ:

- 1) цефотетан 2 г внутрішньовенно кожні 12 год у поєднанні з доксицикліном 100 мг перорально або внутрішньовенно кожні 12 год;
- 2) цефокситин 2 г внутрішньовенно кожні 6 год плюс доксициклін 100 мг перорально або внутрішньовенно кожні 12 год;
- 3) кліндаміцин 900 мг внутрішньовенно кожні 8 год разом з гентаміцином у разовій дозі 2 мг/кг з подальшою підтримувальною дозою 1,5 мг/кг кожні 8 год. Одноразова добова доза за необхідності може бути збільшена до 3–5 мг/кг.

Доксициклін при внутрішньовенній інфузії викликає больові відчуття, тому його бажано вводити перорально. Пероральне і внутрішньовенне введення доксицикліну забезпечує однакову біодоступність.

Можна використовувати терапію кліндаміцином (450 мг перорально) чотири рази на день або доксициклін (100 мг два рази на день) протягом 14 днів терапії. Однак за наявності тубооваріального абсцесу кліндаміцин (450 мг перорально чотири рази на день) або метронідазол (500 мг два рази на день) слід використовувати протягом не менше 14 днів на тлі терапії доксицикліном, щоб забезпечити більш ефективне анаеробне покриття, ніж один доксициклін.

Як альтернативні парентеральні схеми застосовується ампіцилін/сульбактам плюс доксициклін [61]. Ампіцилін/сульбактам у поєднанні з доксицикліном ефективний проти *S. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* і анаеробів у жінок з тубооваріальним абсцесом. Також у літературі є посилання на клінічну ефективність лікування азитроміцином – або у формі монотерапії протягом 1 тиж (500 мг внутрішньовенно щодня 1 або 2 дози, а потім по 250 мг перорально протягом 5–6 днів), або у поєднанні з 12-денним курсом метронідазолу [43].

Внутрішньом'язову і/або пероральну терапію можна розглядати у жінок з гострим ЗЗОМТ тільки легкого або середнього ступеня тяжкості [64]. Жінки, які не відповідають на внутрішньом'язову (пероральну) терапію протягом 72 год, повинні бути повторно оглянуті для підтвердження діагнозу і переведені на внутрішньовенну терапію.

Хоча інформація про альтернативні методи внутрішньом'язового і перорального введення обмежена, деякі з досліджень продемонстрували широкий спектр охоплення. Використовують азитроміцин у якості монотерапії (500 мг внутрішньовенно щодня для 1–2 доз, потім 250 мг перорально протягом 12–14 днів), або у комбінації з метроні-

дазолом [43], або вживання 1 г перорально один раз на тиждень протягом 2 тиж у комбінації з цефтріаксоном по 250 мг внутрішньом'язово одноразово [70]. При розгляді цих схем рекомендується додавання метронідазолу для забезпечення покриття анаеробних мікроорганізмів.

У літературі відсутні дані про ефективність використання пероральних цефалоспоринов для лікування ЗЗОМТ. У результаті появи резистентних до хінолонів *N. Gonorrhoeae* схеми лікування, що включають хінолонові препарати, більше не рекомендуються для лікування ЗЗОМТ. Якщо алергічна реакція не дозволяє використовувати терапію цефалоспоринами і поширеність у суспільстві або індивідуальний ризик гонореї низький, рекомендовано використання фторхінолонів протягом 14 днів (левофлоксацин 500 мг перорально один раз на день, офлоксацин 400 мг два рази на день або моксифлоксацин 400 мг перорально один раз на день) з метронідазолом протягом 14 днів (500 мг перорально двічі на день) [44, 53, 57].

Критерієм ефективності внутрішньом'язового і перорального лікування є клінічне поліпшення протягом 3 днів після початку терапії. Якщо протягом 72 год після амбулаторного внутрішньом'язового/перорального лікування клінічного покращання не спостерігалось, рекомендується госпіталізація, оцінювання антимікробного режиму і додаткова діагностика (включаючи розгляд діагностичної лапароскопії). Усі жінки, яким був встановлений діагноз хламідійного або гонококового ЗЗОМТ, повинні пройти повторний аналіз через 3 міс після лікування, незалежно від того, чи проходили лікування їхні статеві партнери [54]. Якщо повторне тестування через 3 міс неможливе, жінки повинні проходити повторне обстеження щоразу, коли вони у подальшому звертаються по медичну допомогу через 12 міс після лікування.

Лікування ЗЗОМТ у жінок з ВІЛ-інфекцією не відрізняється від стандартних, хоча у даній категорії пацієнтів відзначається більш часта необхідність у хірургічному втручанні через розвиток тубооваріального абсцесу. Сьогодні недостатньо даних, що свідчать про необхідність більш агресивного ведення цих пацієнток (госпіталізація або внутрішньовенне введення антимікробних схем).

У жінок із ЗЗОМТ носіїв внутрішньоматкових контрацептивів (ВМК), що містять мідь або левоноргестрел, рекомендується використання стандартного лікування без видалення ВМК за умови ретельного клінічного спостереження [75]. Якщо протягом 48–72 год після початку лікування клінічного покращання не спостерігається, показано видалення ВМС.

Щоб звести до мінімуму передачу захворювання, пацієнткам слід утримуватися від статевих зносин до завершення терапії, усунення симптомів і адекватного лікування статевих партнерів. Чоловіки, які мають сексуальний контакт протягом 60 днів, що передують появі симптомів ЗЗОМТ у жінки, повинні бути обстежені і емпірично проліковані від хламідіозу та гонореї незалежно від етіології захворювання або збудників, виділених у жінки, тому що у чоловіків часто перебіг інфекції, зумовленої *S. trachomatis* і *N. Gonorrhoeae*, буває безсимптомним [48, 71].

Отже, запальні вогнища в органах сексостатевої системи у жінок можна розглядати як прояв мікст-інфекції за участю різноманітних ендегенних та екзогенних патогенів.

Упровадження у практику сучасних принципів доказової медицини дозволяє підвищувати якість діагностики, уникнути хронізації ЗЗОМТ і виникнення таких серйозних ускладнень, як ендометріоз і пухлинні процеси жіночої репродуктивної системи, покращити якість життя пацієнток і, отже, зберегти репродуктивний потенціал жінок.

Сведения об авторах

Гычка Назарий Михайлович – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: ag3nmu@gmail.com

Щерба Елена Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: sherbaelena@ukr.net
ORCID ID 0000-0002-8776-4403

Ластовецкая Лилия Дмитриевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: Lastoveckaya@ukr.net
ORCID ID 0000-0002-1085-6457

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анкирская А.С. Видовой состав и некоторые биологические свойства лактобацилл при различных состояниях микроэкологии влагалища / А.С. Анкирская, В.В. Муравьева // Акушер. и гинекол. – 2000. – №3. – С. 26–28.
2. Бенюк В.А., Ластовецкая Л.Д., Усевич И.А., Щерба Е.А., Самсонова С.С. Современные подходы к диагностике и лечению воспалительных заболеваний придатков матки // Здоровье женщины. – 2008. – № 2 (34). – С. 67–70.
3. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Гильмутдинова Ф.Г. и др. Экология микроорганизмов человека. – Екатеринбург: УрО РАН, 2006.
4. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин / В.И. Краснопольский [и др.] // Рос. вестн. акушер.- гинекол. – 2004. – Т. 4, № 5. – С. 26–30.
5. Гинекология: Руководство для врачей / В.Н. Серов [и др.]; Под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кира. – М.: Литтерра, 2008. – 840 с.
6. Гриценко В.А., Иванов Ю.Б. Роль персистентных свойств микроорганизмов в патогенезе эндогенных бактериальных инфекций // Вестн. Урал. мед. акад. науки. – 2009. – № 2. – С. 35–39.
7. Дуда В.И. Гинекология / В.И. Дуда, В.И. Дуда, И.В. Дуда. – 2-е изд. стер. – Минск: Харвест, 2008. – 896 с.: с. 199–202.
8. Иммунология и аллергология (цветной атлас): Учеб. пособие / Под ред. А.А. Воробьева и др. М.: Практич. мед., 2006. Гинекология: Национальное рук. / Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
9. Инфекции, передающиеся половым путем: Клинические лекции / Под ред. В.Н. Прилепской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
10. Каткова И.П. Репродуктивное здоровье россиянок / И.П. Каткова // Народонаселение. – 2002. – № 4. – С. 39–42.
11. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. (4-е изд.) / Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
12. Козлова В.И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий / В.И. Козлова, А.Ф. Пухнер. – М.: Филян, 1997. – 536 с.
13. Корнацька А.Г., Вовк І.Б., Чубей Г.В. Запальні захворювання органів малого таза, спричинені інфекціями, що передаються статевим шляхом // Здоров'я України. – 2012. – № 4. – С. 38–39.
14. Коршунов Н.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: Учеб. пособие. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999.
15. Косей Н.В. Современные принципы лечения воспалительных заболеваний женских половых органов / Н.В. Косей // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 1 (9). – С. 78–85.
16. Кочеровец В.И., Бунятян Н.Д. Нормальная микрофлора женских мочеполовых путей и препараты для ее коррекции: Учеб. пособие. – М.: АКТЕОН, 2011.
17. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
18. Лебедева О.П., Калущий П.В., Пахомов С.П. и др. Врожденный иммунитет женских половых путей и его гормональная регуляция (мини-обзор) // Науч. Ведомости Белгород. гос. ун-та (Медицина, фармация). – 2009. – № 12 (67). – С. 25–31.
19. Медведев Б.И. Местный противинфекционный иммунитет половой системы женщины / Б.И. Медведев, В.Ф. Долгушина // Акушер. и гинекол. – 1993. – № 4. – С. 7–9.
20. Медведев Б.И. Особенности местного иммунитета при ассоциированных с хламидиями хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза женщин / Б.И. Медведев, Э.А. Казачкова, Е.Л. Казаков // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2000. – № 2. – С. 89–92.
21. Мирский В.Е., Ришук С.В. Заболевания репродуктивной системы у детей и подростков (андрологические аспекты): Рук. для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2012.
22. Михалевич С.И. Преодоление бесплодия: диагностика, клиника, лечение: учеб. пособие для студентов специальности «Лечебно-профилактическое дело» мед. вузов / С.И. Михалевич. – Минск: Беларуская наука, 2002. – 191 с., с. 32.
23. Наумов И.А. Воспалительные заболевания женских половых органов: организация медицинской помощи пациенткам в 1944-1994 годы (на примере Гродненской области): монография / И.А. Наумов, Е.М. Тищенко. – Гродно: ГрГМУ, 2012. – 248 с.
24. Прилепская В.Н. Инфекции в гинекологии. Особенности инфекционных процессов нижнего отдела половых путей. Возможности терапии препаратами для локального применения / В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2002. – Т. 2, № 2. – С. 17–19.
25. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфвич Ю.В. Медицинская микологизмология. – М.: Медицина, 1995. – С. 288.
26. Ришук С.В. Душенкова Т.А. Оптимизация диагностики репродуктивно значимых инфекций у половых пар // Terra Medica. – 2013. – № 4. – С. 20–33
27. Ришук С.В. Половые инфекции как основная причина ухудшения репродуктивного здоровья семейных пар // Terra Medica. – 2013. – № 3. – С. 5–11.
28. Ришук С.В. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: этиология, принципиальные подходы к диагностике и лечению // TERRA MEDICA. – 2015. – № 4. – С. 4–15, с. 4.
29. Ришук С.В., Малишева А.А. Эндогенная микробиота влагалища и ее нарушение. Диагностика и принципы коррекции // TERRA MEDICA. – № 2. – 2014. – С. 9–21.
30. Руководство по гинекологии / Под ред. акад. РАМН проф. Э.К. Айламазяна. – М.: МЕДпресс-информ, 2012.
31. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клиникодиагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практич. рук. / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М.: Литтерра, 2006.
32. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В. Эмпирическая терапия вагинальных инфекций // Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Украины. – 2012.
33. Уткин Е.В. Современные особенности клинического течения воспалительных заболеваний придатков матки / Е.В. Уткин, В.А. Кулавский // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: сб. науч. тр. межрегиональной науч.-практ. конф., Красноярск, 20-21 марта 2008 г. / Минздравсоцразвития Рос. Федер., Минздравсоцразвития Красноярского края, Рос. ассоц. акуш.-гинекол., Красноярск. Гос. мед. ун-т им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; редкол.: В.Н. Серов [и др.]. – Красноярск: КрасГМУ, 2008. – С. 146–149.
34. Целкович Л.С. Репродуктивная функция у женщин, проживающих в условиях воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды / Л.С. Целкович, В.С. Рогачева // Акушер. и гинекол. – 1998. – № 2. – С. 24–27.
35. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1. Микрофлора человека и животных и ее функции. – М.: Грантъ, 1998.
36. Щерба О.А., Ластовецкая Л.Д., Половинка В.О., Шако В.А. Клинічні аспекти асоційованих кандидозно-герпетичних вульвовагінітів // Здоровье женщины. – 2019. – № 7 (143). – С. 85–89.
37. Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза / В.В. Яглов // Гинекология. – 2001. – Т. 1, № 3. – С. 40–43.
38. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity / S.L. Hillier [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1988. – Vol. 319. – P. 972–978.
39. Agarwal A.K. Pneumococcal and gonococcal peritonitis due to vaginitis / A.K. Agarwal, W.A. Wilmer, W.H. Bay / Perit. Dial. Int. – 2002. – Vol. 22, №6. – P. 731–732.
40. Arntzen, K.J. TNF, IL-1, IL-6, IL-8 and soluble TNF receptors in relation to chorioamnionitis and premature labor / K.J. Arntzen, A.M. Kjollesdal, J. Halgunset // J. Perinat. Med. – 1998. – Vol. 26. – P. 17–26.
41. Association of Ureaplasma urealyticum (biovar 2) with nongonococcal urethritis / T. Deguchi [et al.] // Sex. Transm. Dis. – 2004. – Vol. 31. – P. 192–195.
42. Berman, J.M. Low birth weights, prematurity and endometritis association with prenatal infection / J.M. Berman, B.V. Harrison // JAMA. – 1987. – Vol. 257, №4. – P. 1189–1194.
43. Bevan CD, Ridgway GL, Rothermel CD. Efficacy and safety of azithromycin as monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multidrug regimens for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. J Int Med Res 2003;31:45–54.

44. Boothby M, Page J, Pryor R, et al. A comparison of treatment outcomes for moxifloxacin versus ofloxacin/metronidazole for first-line treatment of uncomplicated non-gonococcal pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS* 2010;21:195–7.
45. Boris, S. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens / S. Boris, C. Barbes // *Micr. Infect.* – 2000. – Vol. 2, №5. – P. 543–546.
46. Burnett AM, Anderson CP, Zwank MD. Laboratory-confirmed gonorrhea and/or chlamydia rates in clinically diagnosed pelvic inflammatory disease and cervicitis. *Am J Emerg Med* 2012;30:1114–7.
47. Gibbs, R.S. A revive of premature birth and subclinical infection / R.S. Gibbs // *Clin. Perinatal.* – 1995. – Vol. 22, №2. – P. 281–342.
48. Jennings, R.T. Gynecological and reproductive issues for women in space: a review / R.T. Jennings, E.S. Baker // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2000. – Vol. 55, №2. – P. 109–116.
49. Golden MR, Whittington WL, Handsfield HH, et al. Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydia infection. *N Engl J Med* 2005;352:676–85.
50. Gray, Y. Xanthogranulomatous salpingitis and oophoritis: a case report and review of the literature / Y. Gray, N.P. Libbey // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2001. – Vol. 125, №2. – P. 260–263.
51. Grenabo, L. Urinary infection stones caused by *Ureaplasma urealyticum*: a review / L. Grenabo, H. Hedelin, S. Petersson // *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* – 1988. – Vol. 53. – P. 46–49.
52. Grimes DA. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. *Lancet* 2000;356:1013–9.
53. Haefner, H.K. Current evaluation and management of vulvovaginitis / H.K. Haefner // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 42, №2. – P. 184–195.
54. Heystek M, Ross JD. A randomized double-blind comparison of moxifloxacin and doxycycline/metronidazole/ciprofloxacin in the treatment of acute, uncomplicated pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS* 2009;20:690–5.
55. Hosenfeld CB, Workowski KA, Berman S, et al. Repeat infection with chlamydia and gonorrhea among females: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis* 2009;36:478–89.
56. Jares EJ, Sanchez-Borges M, Cardona-Villa R, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:282–9.
57. Jennings, R.T. Gynecological and reproductive issues for women in space: a review / R.T. Jennings, E.S. Baker // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2000. – Vol. 55, №2. – P. 109–116.
58. Judlin P, Liao Q, Liu Z, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin in uncomplicated pelvic inflammatory disease: the MONALISA study. *Br J Obstet Gynaecol* 2010;117:1475–84.
59. Kohl K.S. Developments in the screening for Chlamydia trachomatis: a review. Kohl K.S, Markowitz LE, Koumans E.H. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003; 30 (4): 637–58.
60. Lindbohm, M.L. Women's reproductive health: some recent developments in occupational epidemiology / M.L. Lindbohm // *Am. J. Ind. Med.* – 1999. – Vol. 36, №1. – P. 18–24.
61. Lyon, A. Chronic lung disease of prematurity. The role of intrauterine infection / A. Lyon // *Eur. J. Pediatr.* – 2000. – Vol. 159. – P. 798–802.
62. McGregor JA, Crombleholme WR, Newton E, et al. Randomized comparison of ampicillin-sulbactam to cefoxitin and doxycycline or clindamycin and gentamicin in the treatment of pelvic inflammatory disease or endometritis. *Obstet Gynecol* 1994;83:998–1004.
63. Ness RB, Hillier SL, Kip KE, et al. Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2004;104:761–9.
64. Ness RB, Soper DE, Holley RL, et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:929–37.
65. Ochiel D. O., Fahey J. V., Ghosh M. et al. Innate immunity in the female reproductive tract: role of sex hormones in regulating uterine epithelial cell protection against pathogens // *Curr. Womens Hlth Rev.* 2008. Vol. 4. № 2. P. 102–117.
66. Prasertsawat PO, Jetsawangsi T. Split-dose metronidazole or single-dose tinidazole for the treatment of vaginal trichomoniasis. *Sex Transm Dis* 1992;19:295–7.
67. Prospective study of neonatal genital mycoplasma colonization and infection / F. Bonnin [et al.] // *Arch. Pediatr.* – 1995. – Vol. 2. – P. 636–642.
68. Saji, F. Immunological aspects of chorionamnionitis / F. Saji // *Am. J. Reproduct. Immunol.* – 1998. – Vol. 40. – P. 254.
69. Savaris RF, Teixeira LM, Torres TG, et al. Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:53–60.
70. Schillinger JA, Kissinger P, Calvet H, et al. Patient-delivered partner treatment with azithromycin to prevent repeated Chlamydia trachomatis infection among women – a randomized, controlled trial. *Sex Transm Dis* 2003;30:49–56.
71. Smith KJ, Ness RB, Wiesenfeld HC, et al. Cost-effectiveness of alternative outpatient pelvic inflammatory disease treatment strategies. *Sex Transm Dis* 2007;34:960–6.
72. Soroka A.E. Genetic heterogeneity of *Mycoplasma hominis* clinical isolates detected during observation patients with recurrent urogenital inflammation / A.E. Soroka [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2001. – Vol. 132, №1. – P. 663–665.
73. Sweet RL. Treatment of acute pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011;2011:561909.
74. Tepper NK, Steenland MW, Gaffield ME, et al. Retention of intrauterine devices in women who acquire pelvic inflammatory disease: a systematic review. *Contraception* 2013;87:655–60.
75. Viberga I, Odland V, Lazdane G, et al. Microbiology profile in women with pelvic inflammatory disease in relation to IUD use. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005;13:183–90.
76. WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus / Ed. M. Unemo et al. Printed by the Document Production Services, Geneva, Switzerland, 2013. P. 228.
77. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn L, et al. *Mycoplasma genitalium* – is it a pathogen in acute pelvic inflammatory disease (PID)? STI & AIDS World Congress 2013 (Joint Meeting of the 20th ISSTD and 14th IUSTI Meeting); July 14-27, 2013; Vienna, Austria.
78. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA, et al. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol* 2012;120:37–43.
79. Wiesenfeld HC, Sweet RL, Ness RB, et al. Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis* 2005;32:400–5.
80. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(RR-03):1-137. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26042815>, c.78]

Статья поступила в редакцию 05.03.2020

Журнал сертифицирован для проведения непрерывного профессионального последипломного обучения врачей

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

Эл. адрес: alexandra@zdr.kiev.ua

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

Необходимый минимум – 86% правильных ответов.

Врачам, приславшим 86% и более правильных ответов, будут высланы сертификаты Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика.

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(одна або декілька правильних відповідей)

1. Який з нижче наведених мінімальних критеріїв, що виявляють під час обстеження жінок, не є основним в діагностиці запальних захворювань органів малого таза?

- Біль під час статевого акту
- Біль при зміщенні шийки матки
- Біль при зміщенні тіла матки
- Біль при зміщенні придатків матки.

2. За клінічною класифікацією запальних захворювань органів малого таза виділяють:

- Ендометрит, цервіцит, сальпінгофорит, пельвіоперитоніт
- Пельвіоперитоніт, параметрит, сальпінгофорит, вульвовагініт
- Ендометрит, сальпінгіт, пельвіоперитоніт, бартолініт
- Ендометрит, сальпінгіт, сальпінгофорит, пельвіоперитоніт
- Вульвовагініт, цервіцит, ендометрит, пельвіоперитоніт.

3. Найчастішою етіологічною причиною гострого ендометриту є:

- Трихомонада
- Бета-гемолітичний стрептокок
- Золотистий стафілокок
- Асоціації мікроорганізмів
- Кишкова паличка.

4. Для гострого ендометриту не характерно:

- Наявність болю внизу живота
- Підвищення температури тіла
- Збільшення матки
- Наявність одноразового блювання та позитивного симптому Щоткіна–Блюмберга
- Поява серозно-гнійних виділень.

5. Найбільш ймовірний розвиток ендометриту:

- Після внутрішньоматкових втручань
- Після перенесеного грипу
- Після переохолодження
- При туберкульозі
- При вульвовагінальному кандидозі.

6. У патогенезі запальних захворювань жіночих статевих органів відіграють велику роль:

- Спадкові фактори
- Нейроендокринні фактори
- Кліматичні фактори
- Різке пригнічення синтезу гістаміну
- Вік жінки.

7. Яке твердження є невірним для діагнозу гострого сальпінгофориту?

- Може призводити до непрохідності маткових труб
- Нерідко виникає гідросальпінкс
- Захворювання успішно лікується в амбулаторних умовах
- Одне з найчастіших захворювань внутрішніх статевих органів жінки.

8. Однією з найбільш частих етіологічних причин гінекологічного пельвіоперитоніту є гонококова інфекція:

- Так
- Ні
- Дуже рідко.

9. Найважливішою диференційною ознакою пельвіоперитоніту та параметриту є:

- Характер пульсу
- Симптом Щоткіна–Блюмберга
- Характер температури тіла
- Характер больового синдрому
- Дані загального аналізу крові.

10. Які із наведених ознак є характерними для пельвіоперитоніту: 1) завжди вторинний запальний процес; 2) часто закінчується розлитим перитонітом; 3) піхвове дослідження нерідко утруднене через різкий біль?

- Тільки 1
- Тільки 2
- 1 та 3
- 1, 2 і 3
- 2 і 3.

Фамілії докторів, получивших сертификаты

За правильные ответы на тесты к статье:
«Функциональні проби як складова частина диференційованого індивідуалізованого супроводу під час вагітності» (Клінічна лекція) (Л.Г. Назаренко, Л.О. Гук)
Совит Н.Б.

За правильные ответы на тесты к статье:
«Синдром Баллантайна: огляд літератури та клінічний випадок» (І.В. Ляхно)
Совит Н.Б.

За правильные ответы на тесты к статье:
«Сучасні аспекти використання лазерної терапії у гінекологічній практиці» (В.О. Бенюк, М.С. Пучко, А.А. Момот, Л.Е. Домбровський)
Каленко Н.
Совит Н.Б.

За правильные ответы на тесты к статье:
«Ведення вагітних з прееклампсією після пологів» (І.В. Ляхно)
Барон В.В.

Верещук І.А.
Каленко Н.
Совит Н.Б.

За правильные ответы на тесты к статье:
«Психоемоційний стан жінок зі спонтанною вагітністю та після застосування допоміжних репродуктивних технологій» (В.О. Бенюк, Л.М. Вигівська, І.В. Майданник, В.Ф. Олешко)
Верещук І.А.

Профилактика больших акушерских синдромов у беременных с резистентностью к биодоступному прогестерону

Е.Н. Носенко

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса

В статье представлены современные литературные данные о роли дефективной глубокой плацентации в развитии больших акушерских синдромов, биодоступного прогестерона и его рецепторов в формировании плаценты и развитии беременности. Описаны механизмы развития резистентности к биодоступному прогестерону, приведена схема патогенеза недостаточности прогестеронового воздействия при беременности как одной из основных причин развития больших акушерских синдромов.

Освещены современные данные о развитии резистентности к биодоступному прогестерону в подростковом возрасте, при эндометриозной болезни, синдроме поликистозных яичников и идиопатической рецидивирующей потере беременности. Рассмотрены терапевтические возможности профилактики больших акушерских синдромов при резистентности к биодоступному прогестерону. Приведены данные исследований о применении высокоселективного прогестагена с повышенным аффинитетом к прогестероновым рецепторам дидрогестерона для профилактики больших акушерских синдромов у беременных с резистентностью к биодоступному прогестерону.

Ключевые слова: большие акушерские синдромы, дефективная глубокая плацентация, прогестерон, рецепторы прогестерона, резистентность к биодоступному прогестерону, подростковый возраст, эндометриозная болезнь, синдром поликистозных яичников, идиопатическая рецидивирующая потеря беременности, профилактика, дидрогестерон.

Prevention of Great Obstetrical Syndromes in pregnant women with bioavailable progesterone resistance

O.M. Nosenko

The article presents modern literature data on the role of defective deep placentation in the development of great obstetrical syndromes, bioavailable progesterone and its receptors in the formation of the placenta and the development of pregnancy, mechanisms of development of resistance to bioavailable progesterone, and a scheme of the pathogenesis of progesterone deficiency during pregnancy as one of the main causes of great obstetrical syndromes.

Modern data on the development of resistance to bioavailable progesterone in adolescence, in patients with endometrioid disease, polycystic ovary syndrome and idiopathic recurrent pregnancy loss are presented. The therapeutic possibilities of prophylaxis of great obstetrical syndromes with resistance to bioavailable progesterone are described. Research data on the use of highly selective progestogen with increased affinity for progesterone receptors dydrogesterone for the prevention of great obstetrical in pregnant women with resistance to bioavailable progesterone are presented.

Key words: great obstetrical syndromes, defective deep placentation, progesterone, progesterone receptors, bioavailable progesterone resistance, adolescence, endometrioid disease, polycystic ovary syndrome, idiopathic recurrent pregnancy loss, prevention, dydrogesterone.

Профілактика великих акушерських синдромів у вагітних з резистентністю до біодоступного прогестерону

Е.М. Носенко

У статті представлені сучасні літературні дані про роль дефективної глибокої плацентації у розвитку великих акушерських синдромів, біодоступного прогестерону та його рецепторів у формуванні плаценти і розвитку вагітності. Описані механізми розвитку резистентності до біодоступного прогестерону, наведена схема патогенезу недостатності впливу прогестерону під час вагітності як однієї з основних причин розвитку великих акушерських синдромів.

Висвітлені сучасні дані про розвиток резистентності до біодоступного прогестерону у підлітковому віці, при ендометриозній хворобі, синдромі полікістозних яєчників та ідіопатичній рецидивній втраті вагітності. Розглянуто терапевтичні можливості профілактики великих акушерських синдромів при резистентності до біодоступного прогестерону. Наведено дані досліджень про застосування високобіоселективного прогестагену з підвищеним афінитетом до прогестеронових рецепторів дидрогестерону для профілактики великих акушерських синдромів у вагітних з резистентністю до біодоступного прогестерону.

Ключові слова: великі акушерські синдроми, дефективна глибока плацентація, прогестерон, рецептори прогестерону, резистентність до біодоступного прогестерону, підлітковий вік, ендометриозна хвороба, синдром полікістозних яєчників, ідіопатична рецидивна втрата вагітності, профілактика, дидрогестерон.

Современная таксономия болезней в акушерстве основана на клинической симптоматике состояния матери и/или плода, а не на механизме болезни, ответственной за клинические проявления. Поэтому диагноз просто описывает клинический синдром без учета специфической этиологии. В 2009 г. Gian Carlo di Renzo (Италия) и Roberto Romero (США) предложили объединить акушерские синдромы, ответственные за высокую степень материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, под термином «большие акушерские синдромы».

Большие акушерские синдромы представляют комбинацию симптомов и/или признаков, формирующих четкую

клиническую картину, указывающую на конкретное расстройство. Большие акушерские синдромы включают такие акушерские патологии, как:

- преэклампсия,
- синдром внутриутробной задержки роста плода,
- преждевременный разрыв плодных оболочек,
- преждевременные роды,
- внутриутробная гибель плода,
- рецидивирующая потеря беременности,
- преждевременная отслойка плаценты,
- макросомия плода [2].

Роль дефективной глубокой плацентации в развитии больших акушерских синдромов

Одним из основных общих этиологических факторов больших акушерских синдромов является дефективная глубокая плацентация. Ключевым процессом на ранней стадии беременности является цитотрофобластическая инвазия, обеспечивающая проникновение хориона в децидуализированный эндометрий и внутреннюю треть миометрия, формирование плаценты и возникновение гемохориального типа кровоснабжения эмбриона и плода. После контакта трофобласта и децидуа цитотрофобласты покидают трофобласт и попадают в стенку матки, где приобретают эндотелиальный и инвазивный интерстициальный фенотип. Эндотелиальный экстравиллезный трофобласт инфильтрирует кровеносные сосуды матки, особенно спиральные артерии/артериолы, и вытесняют эндотелий сосудов, инвазивный экстравиллезный интерстициальный трофобласт проникает в ткани децидуализированного эндометрия и внутренней трети миометрия.

В первые недели беременности экстравиллезный трофобласт закупоривает спиральные артерии, что, вероятно, предотвращает преждевременное начало кровотока в развивающейся плаценте, следовательно, защищает от раннего повреждения плаценты в результате окислительного стресса и потери плода. Однако, когда эмбрион переходит от гистотрофного к гемотрофному питанию после 10-й недели беременности, трофобластические пробки растворяются, и эндотелиальный слой спиральных артерий заменяется цитотрофобластом. Инвазия трофобласта происходит волнообразно: первая волна достигает максимума на 6–8-й неделе после оплодотворения, вторая волна активизируется на 16–18-й неделе гестации. Расположение специфических линий клеток трофобласта в пределах места плацентации точно определено. Аберрации в организации и поведении определенных популяций клеток трофобласта коррелируют с большими акушерскими синдромами [26, 34].

Спиральные артерии в эндометриально-миометральном интерфейсе при нормальной беременности претерпевают полное ремоделирование стенки, которое включает дегградацию внеклеточного матрикса, потерю мышечно-эластических свойств, фибринозно-фибриноидное перерождение и внедрение экстравиллезного трофобласта в стенки сосудов с формированием интрамурального трофобласта [26]. При больших акушерских синдромах в подавляющем большинстве спиральных артерий регистрируется децидуальная васкулопатия с сохранением мышечно-эластической стенки, острыми атеротическими поражениями, медиальной гипертрофией и периваскулярными лимфоцитами [7, 28].

При нормальной беременности клетки экстравиллезного трофобласта мигрируют до средней трети миометрия, проникают в артериальную среднюю оболочку и эндотелий материнских спиральных артерий. Это приводит к дилатации и увеличению потока материнской крови при низком давлении в межворсинчатом пространстве с уменьшением скорости поступления крови в плаценту ($-0,1$ м/с), что не травмирует нежные ворсины хориона формирующейся плаценты.

При беременности, затронутой большими акушерскими синдромами, глубина инвазии трофобласта уменьшается, практически завершается на уровне децидуальной оболочки, причем с меньшим количественным и качественным ремоделированием спиральных артерий. Кровь по нерасширенным спиральным артериям течет при более высоком давлении, более пульсирующим потоком, с увеличением скорости поступления крови в плаценту ($1-2$ м/с), что приводит к ее стрессу, изменяет плацентарное развитие и может приводить к нарушению развития плода [37].

Процент нетрансформированных артерий при больших акушерских синдромах резко снижен. По данным R. Romero

et al. (2011), количество нетрансформированных спиральных артерий при преждевременных родах в децидуальном сегменте плацентарной площадки в среднем составляет 13,1%, в децидуальном сегменте базальной пластины – 10,4%, тогда как в миометральном сегменте – 30,9%; при преэклампсии соответственно – 33,1%, 38,7% и 90,5% [30]. По данным С.А. Labarrere et al. (2017), при больших акушерских синдромах регистрируется одинаково высокая доля плацент с отсутствием физиологического преобразования во всех спиральных артериях, которая является самой высокой при беременностях с малым для гестационного возраста плодом (90%), с преэклампсией (81,5%) и с внутриутробной гибелью плода (80%), и самой низкой при преждевременных родах (69,6%) [16].

Большие акушерские синдромы – полиэтиологические состояния. В их основе лежит гормональная дисрегуляция, сенсбилизация к половым гормонам, иммунологическая дизреактивность, нитрозативный стресс, генетические и эпигенетические факторы, воспаление инфекционного и неинфекционного генеза, окислительный стресс, дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами, что в совокупности приводит к дефективной глубокой плацентации и нарушениям материнско-плодовых взаимоотношений, гестационным и акушерским осложнениям [2].

Гормональная дисрегуляция как причина больших акушерских синдромов на уровне стероидных гормонов обусловлена нарушениями воздействия прогестерона (P_4), эстрогенов, андрогенов и глюкокортикоидов. В этом обзоре предпринята попытка осветить современные данные о роли резистентности биодоступного P_4 в развитии больших акушерских синдромов и возможные пути их профилактики при этой патологии.

Роль биодоступного прогестерона и его рецепторов в формировании плаценты и развитии беременности. Механизмы развития резистентности к биодоступному прогестерону

P_4 – универсальный модулятор развития беременности, основные эффекты которого реализуются геномным и внегеномным механизмами. Геномный механизм опосредован связыванием с ядерными рецепторами P_4 (PR) и активацией более 1700 генов (поддержание гестации, роста плода и др.). Внегеномный механизм P_4 опосредован связыванием с мембранными PR (mPR) и с так называемыми мембранными компонентами PR (PRMC) (пролиферация эпителия грудной железы, нейропротекция, моделирование иммунного ответа Т-лимфоцитами, васкуляризация плаценты, рост плода и др.) и активацией более 100 генов.

Реакция матки на P_4 зависит от ядерного соотношения изоформ PR – А и В. PR-А является основным двигателем функции PR матки и достаточен для фертильности, тогда как PR-В является критическим для развития грудной железы и морфогенеза во время беременности. Дифференциальный профиль рецепторов P_4 был задокументирован с преобладанием PR-В в раннем трофобласте и преобладанием PR-А в позднем трофобласте (от 9 до 12 нед беременности) [5]. P_4 может также передавать сигналы через путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) или фосфоинозитид-3-киназы / протеинкиназы В- α (PI3K/АКТ). Последний полностью обходит классический путь PR, сигнализируя либо через путь стрессактивируемых протеинкиназ (JNK), либо путем увеличения цАМФ [35]. Последние данные свидетельствуют о существовании функциональной третьей изоформы PR, обозначенной PR-С, которая, по-видимому, играет критическую роль в начале родов.

Функция PR зависит от стабильности комплекса PR. Функционально зрелый PR-комплекс состоит из рецептор-

ного мономера, димера белка теплового шока 90 кДа (Hsp90), кошаперона p23 и одного из четырех кошаперонов, которые включают тетратрикопептидный повтор (TPR), который связывается с Hsp90. Иммунофилин-кошаперонсвязывающий белок 52 кДа FKBP52 (FKBP52) является одним из таких TPR-содержащих кошаперонов, связывающих как Hsp90, так и PR, стабилизирующих структуру комплекса PR и усиливающих передачу сигналов P_4 -PR. Дефицит FKBP52 уменьшает маточную P_4 -PR-сигнализацию. Это не разрушает сигнал полностью, потому что минимальное связывание P_4 с PR все еще происходит. Повышенное введение P_4 может спасти передачу сигналов PR при дефиците FKBP52. Это означает, что сниженная чувствительность к P_4 обратима с помощью назначения P_4 [12].

Количество PR-положительных клеток увеличивается на протяжении всей нормальной беременности [35]. На ранних сроках беременности PR экспрессируется в эндотелиальных клетках децидуальной ткани, а связывание с P_4 стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток. P_4 регулирует раннее вторжение трофобласта и способствует миграции экстравиллезного трофобласта за счет активизации инсулиноподобного фактора роста, связывающего белок-1, и связанного с Dickkopf белка-1, а также может способствовать дифференцировке субфракции децидуальных клеток (названной децидуальной CD31-CD146-субфракцией клеток боковой популяции – SP) в эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки. Это указывает на то, что P_4 может играть роль в образовании новых кровеносных сосудов в плаценте [21].

P_4 обладает множественными иммуномодулирующими эффектами, включая:

- активацию маточных натуральных киллерных клеток;
- предотвращение отторжения плода, способствуя воспалительному ответу Th2, а не Th1, например, посредством синтеза фактора блокирования, индуцированного P_4 (PIBF);
- увеличение количества локальных T-регуляторных (Treg) клеток;
- арест дендритных клеток в толерогенном состоянии;
- усиление экспрессии иммуносупрессивной молекулы Galectin-1, которая способствует генерации толерогенных дендритных клеток;

- эпигенетическое молчание генов хемокинов, предотвращая тем самым накопление антифетальных эффекторных T-клеток в децидуальной оболочке;
- активацию гемоксигеназы-1 (Hmox-1), поддерживающей генерацию Treg-клеток, способствующих во время беременности васкуляризации плаценты и росту плода, и др. [13, 16].

Периферические лимфоциты беременных, но не лимфоциты небеременных, экспрессируют PR. У женщин с повторным выкидышем или у беременных с клиническими симптомами угрозы преждевременных родов, процент клеток, экспрессирующих PR, среди периферических лимфоцитов значительно ниже, чем у женщин с беременностями без осложнений. Эти данные свидетельствуют о том, что наличие PR-положительных лимфоцитов необходимо для нормально прогрессирующей беременности [35].

Во время беременности лимфоциты, экспрессирующие PR, высвобождают PIBF в присутствии P_4 . Уровни в моче PIBF при нормальной беременности выше по сравнению с таковыми при беременностях, закончившихся выкидышем / преждевременными родами. На сегодня доказанным фактом считается снижение экспрессии рецепторов PIBF и PR у женщин с рецидивом выкидыша. Если уровень PIBF является аномально низким по сравнению с P_4 , это может указывать на относительную нечувствительность лимфоцитов к P_4 в связи с нарушением стимуляции PR или дефектную продукцию PIBF в лимфоцитах, положительных по PR, даже в присутствии P_4 [15, 19].

Недостаточность прогестеронового воздействия – одна из ведущих причин развития больших акушерских синдромов. В ее основе лежат такие явления, как:

- недостаточная продукция P_4 яичниками и плацентой;
- аутоенсибилизация к P_4 ;
- резистентность к биодоступному P_4 ;
- изменение экспрессии стероидных рецепторов P_4 , соотношения их фракций, а также их коактиваторов и корепрессоров, факторов транскрипции;
- изменения экспрессии шаперонов и кошаперонов;
- изменения экспрессии ретиноидов и резистентность к ретиноидам; измененный баланс между стероидными гормонами (рисунок).



Схема патогенеза недостаточности прогестеронового воздействия при беременности как одной из основных причин развития больших акушерских синдромов

Резистентность к P_4 представляет собой ослабленную чувствительность тканей / клеток-мишеней к биодоступному P_4 и, как на сегодня доказано, встречается в подростковом возрасте [5, 9], при эндометриозной болезни [25], синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) [5] и при идиопатической рецидивирующей потере беременности [20, 24].

Резистентность к биодоступному прогестерону в подростковом возрасте

У зародышей и новорожденных эндометрий полностью реагирует на P_4 за счет децидуализации и менструального кровотечения только в 5% случаев. Ранний ответ на P_4 , характерный для субъядерной вакуолизации, наблюдается у 28% новорожденных, тогда как отсутствие какого-либо ответа на P_4 очевидно у большинства новорожденных. Спектр ответов на P_4 , наблюдаемый в неонатальной эндометрии, – в пределах от полностью чувствительного эндометрия, приводящего к менструальному кровотечению, до общей резистентности к P_4 – вероятно, сохраняется до начала менархе. При таких обстоятельствах сохраняющаяся степень резистентности эндометрия к P_4 после менархе может быть связана, в случае ювенильной беременности, с дефективной глубокой плацентацией, увеличивающей риск серьезных акушерских расстройств, таких, как преэклампсия, синдром задержки роста плода и преждевременные роды [6, 9, 27].

Циклическая децидуализация, сопровождаемая менструацией, служит механизмом для предварительной подготовки матки к глубокой плацентации. Как менструация, так и имплантация являются состояниями, которые вызывают ремоделирование спиральных артерий. Появление циклической менструации играет решающую роль в подготовке спиральных артерий и в защите тканей матки от глубокого воспалительного и окислительного стресса, связанного с глубокой плацентацией во время беременности, – процесс, известный как «предварительная подготовка» [5, 9].

Отсутствие адекватной «предварительной подготовки» может объяснить, почему беременность у подростков primigravida ассоциируется со значительным увеличением риска развития больших акушерских синдромов по сравнению с женщинами primigravidae в возрасте 20 лет и старше, у которых проходит регулярная циклическая предварительная подготовка эндометрия. Беременные ранее не рожавшие подростки имеют повышенный риск – обратно пропорционально их гинекологическому возрасту – развития больших акушерских синдромов вследствие биологической незрелости, относительной резистентности эндометрия к P_4 . Скорость перехода к полностью прогестерон-чувствительной ткани определяет исход беременности в подростковом возрасте [6, 8].

Резистентность к биодоступному прогестерону при эндометриозной болезни

Механизмы формирования резистентности к биодоступному P_4 наиболее изучены при эндометриозной болезни и включают:

- генетические и эпигенетические факторы (полиморфизм гена PR, повышенная экспрессия microRNAs, эпигенетические модификации PR и его мишеней);
- потерю или изменение экспрессии PR, снижение PR-B, изменения в медиаторах и регуляторах передачи сигналов PR;
- недостаточную «предварительную подготовку»;
- изменение продукции ключевых паракринных медиаторов действия P_4 в эндометрии – ретиноидов и резистентность к ретиноидам;
- формирование стромальных фибробластов из измененных клеток-предшественников мезенхимальных

стволовых клеток, которые демонстрируют повышение регуляции множества провоспалительных генов;

- альтерации PR цитокинами, например, TNF- α и IL-1 β , которые непосредственно уменьшают уровни обеих изоформ PR, возможно, с помощью эпигенетической модификации [14, 23, 25].

Резистентность к биодоступному прогестерону при СПКЯ

Женщины с СПКЯ часто имеют аномальный менструальный цикл и ановуляцию. Это приводит к минимальной или сниженной выработке P_4 . Наступление беременности при овуляторном СПКЯ или индуцированной беременности при ановуляторном СПКЯ также сопровождается сниженной выработкой P_4 . При СПКЯ наблюдается ослабленный ответ на P_4 в эндометрии вследствие резистентности к биодоступному P_4 , причины этого мало изучены. Повышенная экспрессия PR эндометрия у пациенток с СПКЯ в основном вызвана повышенной экспрессией PR-A или, вероятно, обусловлена различными регулирующими механизмами (транскрипционными и трансляционными программами) [18].

Резистентность к биодоступному прогестерону при идиопатических рецидивирующих потерях беременности

В большинстве случаев проблема заключается в реакции на P_4 , а не на наличие гормонов. В этих случаях нарушается экспрессия и / или функция PR. Идиопатические рецидивирующие потери беременности непосредственно связаны со снижением экспрессии PR у эмбрионов и в эндометрии. У пациенток с идиопатическими рецидивирующими потерями беременности были зарегистрированы специфические полиморфизмы гена PGR.

Особый интерес представляет полиморфизм вставки 306 пар оснований в интроне G PGR – гена, который коррелирует с идиопатическими рецидивирующими потерями беременности и связан с недостаточностью имплантации в циклах оплодотворения *in vitro*. Нарушение опосредованного иммунными клетками клиренса стареющих децидуальных клеток, вторичное старение превращает децидуальные клетки в резистентные к P_4 , которые обильно экспрессируют факторы ремоделирования внеклеточного матрикса и ведут к разрушению фето-материнского интерфейса и выкидышу. Важную роль играет отсутствие переключения в корегуляторах PR c FOSL2 на STAT1 [20, 24].

Терапевтические возможности профилактики больших акушерских синдромов при резистентности к биодоступному прогестерону

Следствием резистентности к P_4 является то, что гормональная терапия натуральным P_4 во время беременности становится малоэффективной для подгруппы женщин с резистентностью к биодоступному P_4 [3]. Терапевтические возможности в такой ситуации дает использование ретропрогестерона – дидрогестерона. Уникальные молекулярные особенности создают «изогнутую» конформацию с повышенной жесткостью по сравнению с P_4 , что, как считается, объясняет высокую селективность дидрогестерона в отношении PR. Дидрогестерон имеет в ~1,5 раза лучшее сродство к PR по сравнению с P_4 . Важно также то, что дигидродидрогестерон, основной метаболит дидрогестерона, также обладает прогестероной активностью [4]. Дидрогестерон обладает биодоступностью при пероральном приеме в ~5,6 раза выше, чем P_4 . Дидрогестерон стимулирует продукцию PIBF в дозозависимом режиме [4, 35].

В работе Н.И. Вороновой (2013) было показано, что применение пациентками с угрозой выкидыша дидрогестерона с момента выявления до 18–20 недель беременности и курса

внутривенного иммуноглобулина по сравнению с наблюдательной тактикой способствовало достоверному снижению частоты:

- выкидышей (RR 0,45 [0,24–0,84];
- преждевременных родов (RR 0,22 [0,08–0,62];
- дисфункции плаценты (RR 0,26 [0,13–0,52]);
- СЗРП (RR 0,24 [0,12–0,5]);
- осложненных родов (RR 0,31 [0,16–0,58]);
- родоразрешения оперативным путем (RR 0,24 [0,08–0,68]);
- рождения недоношенных новорожденных (RR 0,22 [0,08–0,62]);
- рождения детей с респираторным дистресс-синдромом (RR 0,11 [0,01–0,86]), врожденными рассеянными ателектазами легких (RAR 10,2% [2,1–21,8%]) и перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (RAR 12,2% [3,6–24,2%]) [1].

Ретроспективное пилотное исследование влияния применения дидрогестерона в I триместре на последующую заболеваемость преэклампсией у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы, угрожающим выкидышем в дозе 10 мг 3 раза в сутки до 14-й недели гестации продемонстрировало достоверное снижение заболеваемости преэклампсией среди пациенток, получавших дидрогестерон (1,7%), по сравнению с неполучавшими особами (13%) в 7,7 раза ($p < 0,001$), а также дистресса плода – в 4,2 раза (4,3% против 18%; $p < 0,001$) [38].

Проведено двойное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование (РКИ), в котором были отобраны женщины с идиопатическим синдромом задержки роста плода. Через 2 нед после вмешательства масса плода значительно увеличилась в группе дидрогестерона по сравнению с контрольной группой наблюдения (2053,15 г против 1736,36 г; $p < 0,001$). Кроме того, наблюдались существенные различия в размерах окружности живота плода между группами (27,25 см против 25,92 см; $p = 0,006$). Индекс резистентности в средней мозговой артерии плода (0,67 против 0,83; $p < 0,001$) и индекс резистентности маточных артерий (0,68 против 0,81; $p < 0,001$) значительно снизились в группе дидрогестерона по сравнению с контрольной группой. Авторы продемонстрировали, что дидрогестерон снижает индекс резистентности маточной и средней мозговой артерии и увеличивает массу плода, в то время как никаких признаков токсичности не наблюдалось [39].

Нами проведена оценка влияния применения дидрогестерона у беременных при одной из наиболее распространенных форм эндометриозной болезни – аденомиозе – на развитие гестационных осложнений в первой половине беременности. Назначение дидрогестерона с момента диагностирования беременности у женщин с аденомиозом привело к снижению количества гестационных осложнений в первой половине беременности по сравнению с наблюдательной тактикой:

- угрозы прерывания беременности – в 2,56 раза (ОШ 0,22; 95% ДИ: 0,09–0,55),
- ретрохориальных гематом – в 2,13 раза (ОШ 0,36; 95% ДИ: 0,13–0,99),
- ранних выкидышей – в 3,07 раза (ОШ 0,26; 95% ДИ: 0,08–0,88),
- поздних выкидышей – в 2,05 раза (ОШ 0,47; 95% ДИ: 0,08–2,68),
- всего выкидышей – в 2,73 раза (ОШ 0,27; 95% ДИ: 0,09–0,77) [22].

Данные нескольких недавних обзоров и мета-анализов подтвердили, что гестагенная терапия лучше, чем плацебо, в снижении риска выкидыша.

Так, в мета-анализе H.J. Lee et al. (2017) сопоставлены данные из девяти РКИ, включающих 913 пациенток (322 беременные получали дидрогестерон, 213 – вагинальный про-

гестерон и 378 – контроль). Выявлено, что частота выкидышей была значительно ниже в группе перорального приема дидрогестерона, чем в контрольной группе (11,7% против 22,6%; ОШ 0,43; 95% ДИ: 0,26–0,71; $p = 0,001$; I^2 0%) [17].

X.-X. Wang et al. (2019) проанализировали восемь РКИ (845 беременных с угрозой выкидыша) и показали, что женщины с угрозой выкидыша, рандомизированные в группу прогестерона, имели более низкий риск угрозы выкидыша по сравнению с контролем (плацебо или отсутствие лечения) (ОР=0,64; 95% ДИ: 0,48–0,85). Авторы сделали вывод, что при применении дидрогестерона риск выкидыша более низкий (ОР=0,49; 95% ДИ: 0,33–0,75), чем при использовании натурального прогестерона (ОР=0,69; 95% ДИ: 0,40–1,19) [37].

Результаты двух недавних систематических обзоров и мета-анализов представили убедительные данные о том, что дидрогестерон может быть эффективно использован для предотвращения выкидышей у женщин с идиопатической рецидивирующей потерей беременности в анамнезе.

Caro H. (2015) провел систематический обзор 13 РКИ и проинформировал, что частота выкидышей у женщин с рецидивирующей потерей беременности в анамнезе после приема дидрогестерона составила 10,5% по сравнению с 23,5% в контроле (ОШ 0,29; 95% ДИ: 0,13–0,65), абсолютное снижение частоты выкидышей составило 13%, что указывает на реальный эффект лечения [10].

Мета-анализ G. Saccone et al. (2017) включал 10 РКИ, 1586 женщин с идиопатической рецидивирующей потерей беременности. Положительный эффект был достигнут после терапии прогестагенами в I триместре беременности с точки зрения частоты выкидышей (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,53–0,97) и коэффициента рождаемости (ОР 1,07; 95% ДИ: 1,02–1,15). Авторы делают акцент на том, что синтетические прогестагены, а не натуральный прогестерон, были связаны с более низким риском повторных выкидышей [31].

Согласно руководству ESHRE (2018), вагинальный прогестерон на ранних сроках беременности не оказывает положительного влияния на пациентов с идиопатической рецидивирующей потерей беременности. Как указывается в руководстве, существуют некоторые доказательства того, что пероральный дидрогестерон, инициированный после подтверждения сердцебиения плода, может быть эффективным. Кроме того, поскольку P_4 важен во время имплантации эмбриона, польза от препарата может быть достигнута, если P_4 вводится, начиная с лютеиновой фазы, а не после положительного теста на беременность [11].

Официальное руководство Немецкого общества гинекологии и акушерства (DGGG), Австрийского общества гинекологии и акушерства (ÖGGG) и Швейцарского общества гинекологии и акушерства (SGGG) (уровень S2k, регистрационный номер AWMF 015/050) (2018) предлагает консенсусную рекомендацию 3-9.E40 – синтетические прогестагены могут вводиться женщинам с идиопатической рецидивирующей потерей беременности в I триместре беременности, чтобы предотвратить выкидыш [29].

ВЫВОДЫ

У беременных подросткового возраста с эндометриозной болезнью, с синдромом поликистозных яичников, с идиопатической рецидивирующей потерей беременности существует высокая вероятность развития больших акушерских синдромов на фоне резистентности к биодоступному прогестерону. Более быстродействующий, высокоселективный прогестаген с повышенным аффинитетом к прогестероновым рецепторам дидрогестерон – эффективный препарат выбора для профилактики больших акушерских синдромов у беременных указанных выше групп риска.

Сведения об авторе

Носенко Елена Николаевна – КНП «Родильный дом № 7», Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, 65080, г. Одесса, ул. Пастера, 9; тел.: (048) 766-86-01, (050) 638-38-28. E-mail: nosenko.olena@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7089-2476>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воронова И.И. Иммунологичні аспекти невиношування вагітності ранніх термінів: діагностика, патогенез, лікування [автореферат]. – Донецьк: Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, 2013. – 22 с.
2. Носенко ЕН, Жук СИ, Рутинская АВ. Проблемные вопросы больших акушерских синдромов. *Жіночий лікар*. 2017; Березень-квітень:28-35.
3. Федотчева ТА, Шимановский НЛ. Роль гестагенов в лечении эндометриоза. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64;1:54-61.
4. Barbosa MMP, Valadares NPB, Barbosa ACP, Amaral AS, Iglesias JR, Nasti CO, et al. Oral dydrogesterone vs. vaginal progesterone capsules for luteal-phase support in women undergoing embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod*. 2018 Jun 1;22(2):148-156. doi: 10.5935/1518-0557.20180018.
5. Brosens I, Benagiano G. Menstrual preconditioning for the prevention of major obstetrical syndromes in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Oct;213(4):488-93. doi: 10.1016/j.ajog.2015.07.021.
6. Brosens I, Benagiano G. Progesterone Response in Neonatal Endometrium is Key to Future Reproductive Health in Adolescents. *Womens Health (Lond)* 2016 Jun; 12(3): 279–282. doi: 10.2217/whe-2016-0006.
7. Brosens I, Brosens JJ, Muter J, Puttemans P, Benagiano G. Preeclampsia: the role of persistent endothelial cells in uteroplacental arteries. *Clinical opinion*. 2019;221(3):219-226.
8. Brosens I, Čurčić A, Vejnović T, Gargett CE, Brosens JJ, Benagiano G. The perinatal origins of major reproductive disorders in the adolescent: research avenues. *Placenta*. 2015;36(4):341–344.
9. Brosens I, Muter J, Gargett CE, Puttemans P, Benagiano G, Brosens JJ. The impact of uterine immaturity on obstetrical syndromes during adolescence. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Nov;217(5):546-555. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.059.
10. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage. *Gynecol Endocrinol*. 2015 Jun;31(6):422-30. doi: 10.3109/09513590.2015.1006618.
11. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018 Apr 6;2018(2):hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004.
12. Fukui Y, Hirota Y, Matsuo M, Gebriel M, Akaeda Sh, Hiraoka T, et al. Uterine receptivity, embryo attachment, and embryo invasion: Multistep processes in embryo implantation. *Reprod Med Biol*. 2019 Jul; 18(3): 234–240. doi: 10.1002/rmb2.12280.
13. Griesinger G, Tourmaye H, Macklon N, Petraglia F, Arck P, Blockeel C, et al. Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2019 Feb;38(2):249-259. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.11.017.
14. Joshi NR, Miyadahira EH, Afshar Y, Jeong JW, Young SL, Lessey BA, et al. Progesterone resistance in endometriosis is modulated by the altered expression of microRNA-29c and FKBP4. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:441–9.
15. Ku CW, Allen JC, Malhotra R, Chong HC, Tan NS, Østbye T, et al. How can we better predict the risk of spontaneous miscarriage among women experiencing threatened miscarriage? *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(8):647-51. doi: 10.3109/09513590.2015.1031103.
16. Labarrere CA, DiCarlo HL, Bammerlin E, Hardin JW, Kim YM, Chaemsaitong P, et al. Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Mar; 216(3): 287.e1–287.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.029.
17. Lee HJ, Park TC, Kim JH, Norwitz E, Lee B. The influence of oral dydrogesterone and vaginal progesterone on threatened abortion: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2017;2017:3616875. doi: 10.1155/2017/3616875.
18. Li X, Feng Y, Lin J-F, Billig H, Shao R. Endometrial progesterone resistance and PCOS. *J Biomed Sci*. 2014; 21(1): 2. doi: 10.1186/1423-0127-21-2.
19. Lim MK, Ku ChW, Tan ThCh, Lee YHJ, Allen JC, Tan NS. Characterisation of serum progesterone and progesterone-induced blocking factor (PIBF) levels across trimesters in healthy pregnant women. *Sci Rep*. 2020; 10: 3840. doi: 10.1038/s41598-020-59452-y.
20. Lucas ES, Vrljicak P, Muter J, Dinizda-Costa MM, Brighton PJ, Kong Sh-S, et al. Recurrent pregnancy loss is associated with a pro-senescent decidual response during the peri-implantation window. *Commun Biol*. 2020; 3: 37. doi: 10.1038/s42003-020-0763-1.
21. Maliqueo M, Echiburú B, Crisosto N. Sex Steroids Modulate Uterine-Placental Vasculature: Implications for Obstetrics and Neonatal Outcomes. *Front Physiol*. 2016 Apr 26;7:152. doi: 10.3389/fphys.2016.00152.
22. Nosenko OM, Kosyuga OM. Evaluation of the effect of different methods of curacy on women with adenomyosis in the first half of pregnancy on the development of early gestative complications. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9(5):709-720. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3612163> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/7672>.
23. Pabalan N, Salvador A, Jarjanazi H, Christofolini DM, Barbosa CP, Bianco B. Association of the progesterone receptor gene polymorphism (PROGINS) with endometriosis: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290:1015–22.
24. Patel B, Elguero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update*. 2015 Mar; 21(2): 155–173. doi: 10.1093/humupd/dmu056.
25. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jun;96(6):623-632. doi: 10.1111/aogs.13156.
26. Pollheimer J, Vondra S, Baltayeva J, Beristain AG, Knifler M. Regulation of Placental Extravillous Trophoblasts by the Maternal Uterine Environment. *Front Immunol*. 2018; 9: 2597. doi: 10.3389/fimmu.2018.02597.
27. Puttemans P, Benagiano G, Gargett C, Romero R, Guo S-W, Brosens I. Neonatal uterine bleeding as a biomarker for reproductive disorders during adolescence: a worldwide call for systematic registration by nurse midwife. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Jun; 30(12): 1434–1436. doi: 10.1080/14767058.2016.1216540.
28. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
29. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050) *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018 Apr; 78(4): 364–381. doi: 10.1055/a-0586-4568.
30. Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Placental bed disorders in preterm labor, preterm PROM, spontaneous abortion and abruptio placentae. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Jun; 25(3): 313–327.
31. Saccone G, Schoen C, Fransiak JM, Scott RT Jr., Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril*. 2017;107(2):430–438 e433. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031.
32. Schindler AE, Carp H, Druckmann R, Genazzani AR, Huber J, Pasqualini J, et al. European Progesterone Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(6):447–449. doi: 10.3109/09513590.2015.1017459.
33. Schindler AE. A brief guideline proposal for using dydrogesterone prevention or treatment of pregnancy disorders. *J Pregnancy Reprod*. 2017;1(4):1-3. doi: 10.15761/JPR.1000122.
34. Soares MJ, Varberg KM, Iqbal Kh. Hemochorial placentation: development, function, and adaptations. *Biol Reprod*. 2018 Jul; 99(1): 196–211. doi: 10.1093/biolre/iy049.
35. Szekeres-Bartho J, Šučurović S, Mulac-Jeričević B. The Role of Extracellular Vesicles and PIBF in Embryo-Maternal Immune-Interactions. *Front Immunol*. 2018; 9: 2890. doi: 10.3389/fimmu.2018.02890.
36. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24:147-58.
37. Zainul Rashid MR, Lim JF, Nawawi NH, Luqman M, Zolkeplai MF, Rang-kuty HS, et al. A pilot study to determine whether progesterone supplementation using dydrogesterone during the first trimester will reduce the incidence of gestational hypertension in primigravidae. *Gynecological Endocrinology*. 2014;30 (3): 217–220. doi: 10.3109/09513590.2013.860960.
38. Zarean E, Mostajeran F, Dayani Z. Effect of Dydrogesterone on the Outcome of Idiopathic Intrauterine Growth Restriction: A Double-blind Clinical Trial Study. *Adv Biomed Res*. 2018; 7: 93. doi: 10.4103/abr.abr_250_16.

Акушерські та перинатальні наслідки у жінок із загрозою переривання вагітності, які проживають у зоні збройного конфлікту

І.Ю. Романенко

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

Мета дослідження: оцінювання перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків розродження жінок із загрозою переривання вагітності (ЗПВ), які проживають у Луганській області, для удосконалення лікувально-профілактичних заходів та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень у таких жінок.

Матеріали та методи. Проведено проспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності та пологів 86 жінок, які у I і II триместрах гестації знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу ЗПВ у лікарнях Луганської області (I група). До контрольної групи увійшли 64 вагітні з необтяженим анамнезом та фізіологічним перебігом вагітності аналогічного гестаційного терміну та місця проживання (II група).

Результати. У жінок I групи достовірно частіше виявляли запальні захворювання жіночих статевих органів в анамнезі, реєстрували ускладнений перебіг вагітності та пологів. Кількість випадків гострої респіраторно-вірусної інфекції (ГРВІ) була у 4 рази, істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) – у 3 рази більшою і достовірно перевищувала показники групи контролю. Безсимптомну бактеріурію, рецидивну ЗПВ, гестаційний пієлонефрит та уреоплазмову інфекцію діагностували тільки у вагітних I групи, кількість випадків анемії не мала достовірної різниці.

Спонтанні передчасні пологи у терміні 33–37 тиж гестації відбулися у 13 (15,12%) жінок I групи та у 3 (4,69%) – II групи ($p=0,041$); оперативне розродження зареєстровано у 23 (26,74%) та 8 (12,50%) випадках відповідно ($p=0,033$). Установлено, що рецидивна ЗПВ, ГРВІ під час даної вагітності, ІЦН, гестаційний пієлонефрит є статистично значущими факторами ризику для передчасних пологів та оперативного розродження. Передчасний розрив плодових оболонок фіксували в 1,58 разу, слабкість пологової діяльності – у 2,2 разу, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – у 6 разів, дистрес плода – в 1,9 разу частіше у жінок I групи, центральне передлежання плаценти відзначено тільки у I групі.

Заключення. Ускладнений перебіг I і II триместрів вагітності, зокрема рецидивна ЗПВ, ГРВІ під час даної вагітності, ІЦН, гестаційний пієлонефрит, безпосередньо впливав на зростання частоти передчасного переривання вагітності, оперативного розродження у пацієнток основної групи порівняно з жінками групи контролю. Наявність в анамнезі хронічних запальних захворювань придатків матки, інфекцій, що передаються статевим шляхом, ГРВІ під час даної вагітності, ЗПВ у I і II триместрах дозволяє виділити вагітних у групу високого ризику з розвитку гестаційних ускладнень з метою своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: вагітність, загроза переривання вагітності, пологи, стан новонароджених.

Obstetric and perinatal outcomes in women with threatened interruption of pregnancy, living in the armed conflict zone

I. Yu. Romanenko

The objective: was to evaluate the course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes of delivery of women with threatened interruption of pregnancy (TIP), living in the Luhansk region, to improve treatment and preventive measures and prevent obstetric and perinatal complications in such women.

Materials and methods. A prospective clinical and statistical analysis of the course of pregnancy and childbirth of 86 pregnant women in first and second trimesters of pregnancy were hospitalized regarding TIP in the hospitals located in the Luhansk region was performed (group I). The control group consisted of 64 pregnant women with non-complicated obstetric anamnesis and physiological course of pregnancy with similar gestational period of pregnancy and place of residence (group II).

Results. In women of group I, a history of female genital inflammatory diseases was significantly more frequent, and a complicated course of pregnancy and childbirth was registered. The number of cases of acute respiratory viral infection (ARVI) was in 4, isthmio-cervical insufficiency (ICI) was in 3 times more often than in healthy pregnant women, asymptomatic bacteriuria, recurring TIP, gestational pyelonephritis and ureaplasma infection were found only in pregnant women of group I, the number of cases of anemia there was no significant difference. 13 (15.12%) of women of group I and 3 (4.69%) of group II ($p=0.041$) had spontaneous preterm birth at 33–37 weeks of gestation; operative delivery was registered in 23 (26.74%) and 8 (12.50%) cases, respectively ($p=0.033$). It was established that recurrent TIP, ARVI during this pregnancy, ICI, gestational pyelonephritis are statistically significant risk factors for preterm delivery and operative delivery. Premature rupture of the membranes was found in 1.58, weakness of labor – in 2.2, premature detachment of a normally located placenta – in 6, fetal distress – in 1.9 times more often in women of group I, central placenta previa was noted only in group I.

Conclusions. The complicated course of the first and second trimesters of pregnancy, in particular, recurrent TIP, ARVI during this pregnancy, ICI, gestational pyelonephritis, had a direct effect on frequency increase of premature termination of pregnancy and operative delivery in patients of the main group compared with women of the control group. The presence of a history of chronic female genital inflammatory diseases, sexually transmitted infections, ARVI during this pregnancy, TIP in the first and second trimesters, allows pregnant women to be at high risk of developing gestational complications in order to conduct timely treatment.

Key words: pregnancy, the threat of abortion, childbirth, the condition of newborns.

Акушерские и перинатальные исходы у женщин с угрозой прерывания беременности, которые проживают в зоне вооруженного конфликта

И.Ю. Романенко

Цель исследования: оценка течения беременности, родов и перинатальных исходов родоразрешения женщин с угрозой прерывания беременности (УПБ), которые проживают в Луганской области, для усовершенствования лечебно-профилактических мероприятий и профилактики акушерских и перинатальных осложнений у таких женщин.

Материалы и методы. Проведен проспективный клинико-статистический анализ течения беременности и родов 86 женщин, которые в I и II триместрах гестации находились на стационарном лечении по поводу УПБ в больницах Луганской области (I группа). В контрольную группу вошли 64 беременные с неотяженным анамнезом и физиологическим течением беременности аналогичного гестационного срока и места проживания (II группа).

Результаты. У женщин I группы достоверно чаще выявляли воспалительные заболевания женских половых органов в анамнезе, регистрировали осложненное течение беременности и родов. Количество случаев острой респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ) было в 4 раза, истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) – в 3 раза больше и достоверно превышало показатели группы контроля. Бессимптомную бактериурию, рецидивирующую УПБ, гестационный пиелонефрит и уреоплазменную инфекцию диагностировали только у беременных I группы, количество случаев анемии не имело достоверной разницы.

Спонтанные преждевременные роды в сроке 33–37 нед гестации произошли у 13 (15,12%) женщин I группы и у 3 (4,69%) – II группы ($p=0,041$), оперативное родоразрешение зарегистрировано в 23 (26,74%) и 8 (12,50%) случаях соответственно ($p=0,033$). Установлено, что рецидивирующая УПБ, ОРВИ во время данной беременности, ИЦН, гестационный пиелонефрит являются статистически значимыми факторами риска для преждевременных родов и оперативного родоразрешения. Преждевременный разрыв плодных оболочек фиксировали в 1,58 раза, слабость родовой деятельности – в 2,2 раза, преждевременное отслоение нормально расположенной плаценты – в 6 раз, дистресс плода – в 1,9 раза чаще у женщин I группы, центральное предлежание плаценты отмечено только в I группе.

Выводы. Осложненное течение I и II триместров беременности, в частности, рецидивирующая УПБ, ОРВИ во время данной беременности, ИЦН, гестационный пиелонефрит, имело непосредственное влияние на рост частоты преждевременного прерывания беременности, оперативного родоразрешения у пациенток основной группы по сравнению с женщинами группы контроля. Наличие в анамнезе хронических воспалительных заболеваний придатков матки, инфекций, передающихся половым путем, ОРВИ во время настоящей беременности, УПБ в I и II триместрах позволяет выделить беременных в группу высокого риска по развитию гестационных осложнений с целью своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: беременность, угроза прерывания беременности, роды, состояние новорожденных.

Затяжні збройні конфлікти створюють не тільки політичні, правові, соціально-економічні проблеми, формують міграційні потоки населення, а й впливають на соматичне та психічне здоров'я людей [7].

Крім того, що жінки, залучені у збройний конфлікт, часто знаходяться під впливом травматичних подій і щоденних стресів з ризиком підвищеного рівня психічних розладів, вагітність сама по собі є критичним етапом у розвитку особистості жінки. Вагітні дуже сприйнятливі до різних впливів навколишнього середовища. Хронічний стрес може впливати на перебіг вагітності, приводячи до збільшення числа ускладнень. Під час і після надзвичайних ситуацій люди починають стикатися з різними проблемами психічного здоров'я. У деяких з них виникають додаткові психічні розлади, тоді як інші відчують психологічний дистрес [5].

Загроза переривання вагітності (ЗПВ) – найпоширеніше ускладнення вагітності, що виникає у 15–20% випадків триваючої вагітності і пов'язане з передчасними пологами та низькою масою тіла дитини при народженні, прееклампсією, передчасним розривом плодових оболонок, відшаруванням плаценти [1]. Передчасні пологи у короткостроковій перспективі є основною причиною смерті новонароджених і другою причиною смертності серед дітей у віці до 5 років [6]. Оцінки, засновані на останніх даних зі 107 країн, свідчать, що у 2014 році близько 10,6% живонароджень у всьому світі (14,84 млн) були передчасними. Існують значні відмінності у показниках між країнами (8,7% у Європі проти 13,55% у Північній Африці) [3]. Незважаючи на успіхи у вивченні етіології, патогенезу, розробленні різних методів діагностики і лікування ЗПВ, часто невинощування залишається стабільною [2].

Мета дослідження: оцінювання перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків розродження жінок із ЗПВ, які проживають у Луганській області, для удосконалення лікувально-профілактичних заходів та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень у таких жінок.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності та пологів 86 жінок, які у I і II триместрах гестації знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу ЗПВ

у лікарнях Луганської області (I група). До контрольної групи увійшли 64 вагітні з необтяженим анамнезом та фізіологічним перебігом вагітності аналогічного гестационного терміну та місця проживання (II група). Діагноз ЗПВ встановлювали відповідно до вимог Наказу МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582, наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676» Розділ «Невинощування вагітності» на підставі скарг, даних об'єктивного обстеження та УЗ-дослідження у пацієнток.

Перед початком обстеження кожна обстежувана підписала Інформовану згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування і оброблення персональних даних. Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. *Протокол дослідження погоджений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) для всіх, хто брав участь.*

Ведення вагітності та розродження жінок, що входили до груп дослідження, первинне оцінювання стану новонароджених, їхню ранню фізіологічну адаптацію та медичний догляд за ними здійснювали відповідно до чинних наказів МОЗ України.

Статистичне оброблення даних проводили з використанням програми SPSS 17.0 и Microsoft Excel for Windows (2013). Нормальність розподілення даних кількісного типу визначали за допомогою критерію Шапіро–Уїлкі. Для опису даних порядкового типу було використано формат Me (Q1–Q3), де Me – медіана, Q1 – 25-й квартиль, Q3 – 75-й квартиль. Оцінювали достовірні відмінності за допомогою непараметричного тесту Манна–Уїтні для незалежних вибірок. Статистичну значущість асоціацій між якісними показниками з частоти факторів оцінювали за допомогою критерію χ^2 Пірсона або за допомогою точного тесту Фішера (при очікуваних значеннях у таблиці зчеплення ≤ 5), сила взаємозв'язку між номінальними перемінними оцінювали за допомогою ϕ -критерію для чотирипольних таблиць. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали за 0,05.

Частота ускладнень I триместра в обстежених жінок, n (%)

Ускладнення	I група, n=86	II група, n=64
Блювання вагітних	6 (14,29)	10 (15,63)
ГРВІ	16 (18,61)*	3 (4,69)
Безсимптомна бактеріурія	5 (5,82)	-

Примітка. * – $p < 0,05$, порівняння груп щодо частоти ускладнень здійснювали за допомогою точного тесту Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок I групи становив Me (Q1–Q3) = 26,00 (22,00–33,00) року, II групи – 27,50 (24,00–32,00) року ($p=0,427$). Найбільша кількість пацієнток спостерігалася у віці 20–30 років – 54 (62,79%) і 44 (68,8%) особи відповідно, тобто серед активної та працездатної частини населення. Переважна більшість жінок перебувала у зареєстрованому шлюбі – 74 (86,05%) і 52 (81,25%) відповідно.

Індекс маси тіла становив 22,27 (20,55–25,00) і 21,61 (19,71–25,90) відповідно ($p=0,682$). Медіана Me (Q1–Q3) віку менархе у групах становила відповідно 13 (12–14) і 13 (12–14) років. Соматична захворюваність вагітних представлена хворобами дихальних шляхів – 17 (19,77%) і 10 (15,63%), сечовивідних шляхів – 9 (10,47%) і 2 (3,12%) особи відповідно, гіперплазію цитоподібної залози 1–2-го ступеня, еутиреоз відзначали у 7 (8,14%) і 2 (3,12%) жінок, поліноз – у 9 (10,47%) і 6 (9,38%) пацієнток відповідно.

Вагітність була першою у 51 (59,30%) і 34 (53,1%) жінок відповідно. Пологи в анамнезі були у 31 (36,05%) і 30 (46,88%), штучні аборти – у 28 (32,56%) і 24 (37,50%), мимовільні аборти – у 7 (8,14%) і 4 (6,25%), аборт, що не відбувся, – у 12 (13,95%) і 8 (12,50%) осіб відповідно.

З перенесених гінекологічних захворювань найбільш частими були ектопія циліндричного епітелію шийки матки – 26 (30,23%) і 20 (31,25%) ($p=0,549$), запальні захворювання жіночих статевих органів – 21 (24,42%) і 6 (9,38%) випадків відповідно ($p=0,036$).

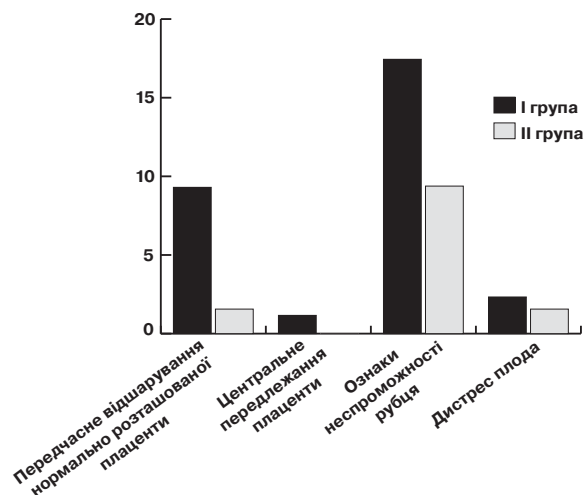
Під час аналізу перебігу I триместра вагітності виявлено, що частота блювання вагітних у порівнюваних групах не мала достовірної різниці, кількість випадків гострої респіраторно-вірусної інфекції (ГРВІ) майже у 4 рази перевищувала показники II групи ($p=0,011$), безсимптомну бактеріурію відзначено тільки у жінок I групи (табл. 1).

Аналізуючи перебіг II триместра в обстежених жінок, встановлено, що істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) частіше ускладнювала перебіг вагітності у I групі – у 9 (10,47%) і 1 (1,56%) випадках відповідно ($p=0,031$). Необхідно відзначити, що у II групі ІЦН була зумовлена післяпологовими розривами. Рецидивна ЗПВ, гестаційний пієлонефрит та уреоплазмозу інфекцію виявляли тільки у вагітних I групи (у 24 (27,91%), 5 (5,81%) і 2 (2,33%) випадках відповідно). Кількість випадків анемії не мала достовірної різниці – 12 (13,95%) і 8 (12,50%) відповідно ($p=0,092$).

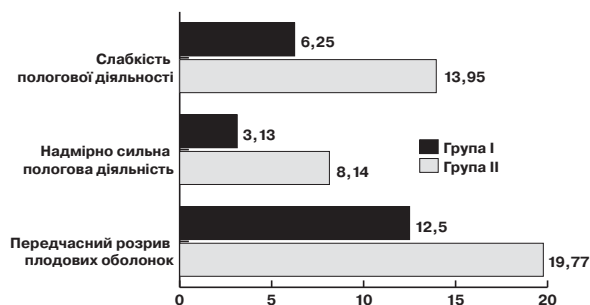
Провівши аналіз перебігу III триместра і результатів пологів в обстежуваних жінок, було виявлено:

- частота анемії підвищувалася з терміном гестації в обох групах і становила 16 (18,61%) і 13 (20,31%) випадків відповідно;
- загрозу передчасних пологів було зафіксовано тільки у жінок I групи – 18 (20,93%) випадків;
- преєклампсія легкого ступеня тяжкості маніфестувала у 5 (5,81%) та 1 (1,56%) пацієнтки відповідно;
- спонтанні передчасні пологи у терміні 33–37 тиж гестації відбулися у 13 (15,12%) жінок I групи та у 3 (4,69%) – II групи ($p=0,041$).

Показання до ятрогенного завчасного розродження з боку матері або плода у даній вибірці пацієнток не зареєстровані.



Мал. 1. Показання до оперативного розродження в обстежених жінок, %



Мал. 2. Характеристика ускладнень під час пологів у групах дослідження, %

Оперативне розродження проведено у 23 (26,74%) та 8 (12,50%) випадках відповідно ($p=0,033$). У I групі частота передчасного відшарування нормально розташованої плаценти зареєстрована у 6 разів, ознаки неспроможності рубця – в 1,5 разу, дистрес плода – в 1,9 разу частіше, центральне передлежання плаценти відзначено тільки у I групі.

Показання до оперативного розродження представлені на мал. 1.

Під час аналізу перебігу пологів встановлено, що кількість ускладнень у I групі перевищувала дані II групи: передчасний розрив плодових оболонок виявляли в 1,58 разу, слабкість пологової діяльності – у 2,2 разу, надмірно сильну пологову діяльність – у 2,6 разу частіше (мал. 2).

Аналізуючи фактори ризику для передчасних пологів та оперативного розродження (табл. 2), встановлено, що статистично значущими для передчасних пологів (у порядку зменшення) є ГРВІ під час даної вагітності, ІЦН, рецидивна ЗПВ та гестаційний пієлонефрит. Для оперативного розродження фактори ризику розподілилися так: рецидивна

Значущість факторів ризику передчасних пологів та оперативного розродження у жінок I групи

Фактор ризику	Передчасні пологи			Оперативне розродження		
	$\chi^2_{(1)}$	ϕ	p	$\chi^2_{(1)}$	ϕ	p
ГРВІ	67,00	0,883	0,000	53,84	0,791	0,000
ІЦН	56,45	0,810	0,000	27,53	0,57	0,000
Рецидивна ЗПВ	39,564	0,678	0,000	81,11	0,971	0,000
Гестаційний пієлонефрит	29,81	0,589	0,000	14,541	0,411	0,000
Уреаплазмозна інфекція	11,498	0,366	0,021	5,61	0,255	0,069

ЗПВ, ГРВІ під час даної вагітності, ІЦН, гестаційний пієлонефрит. Відповідно до даних ϕ -критерію, можна засвідчити, що між такими факторами, як ІЦН, ГРВІ під час даної вагітності, рецидивна ЗПВ та передчасні пологи, існує сильний взаємозв'язок. Аналогічний взаємозв'язок простежується й стосовно оперативного розродження. Значущість фактора уреоплазмозної інфекції для оперативного розродження статистично не підтверджена.

Усі жінки народили живих дітей. Середня оцінка новонароджених за шкалою Апгар у I групі на 1-й хвилині становила $Me (Q1-Q3) = 8,00 (7,00-8,00)$ бала; у II групі – $8,00 (8,00-8,00)$ бала; на 5-й хвилині – $8,00 (7,00-8,00)$ і $8,00 (8,00-9,00)$ бала відповідно. Статистично значущих відмінностей між групами не виявлено. У I групі середня маса тіла дітей при народженні становила $Me (Q1-Q3) = 3100,00 (2650,00-3250,00)$ г, довжина тіла – $48,50 (46,00-52,00)$ см; у II групі – $3325,00 (2925,00-3600,00)$ г і $50,50 (48,00-52,00)$ см відповідно. Спостерігалось незначне зменшення маси ($p=0,022$) і довжини тіла дитини ($p=0,064$) при народженні у I групі порівняно з II групою, що відображає більшу питому вагу передчасних пологів у I групі.

У даному дослідженні було виявлено, що у жінок I групи достовірно частіше спостерігалися запальні захворювання жіночих статевих органів в анамнезі, реєстрували ускладнений перебіг вагітності і пологів. Кількість випадків ГРВІ та ІЦН достовірно перевищувала показники групи контролю. Безсимптомну бактеріюрію, рецидивну ЗПВ, гестаційний пієлонефрит та уреоплазмозну інфекцію діагностували тільки у вагітних I групи. Кількість спонтанних передчасних пологів та оперативного розродження в основній групі була більшою, що співпадає з даними S.R. Ahmed і співавторів та A.G. Kanmaz і співавторів [1, 4]. За нашими даними, передчасний розрив плодових оболонок фіксували в 1,58 разу, слабкість пологової діяльності – у 2,2

разу, надмірно сильну пологову діяльність – у 2,6 разу частіше у жінок I групи, що підтверджує дані дослідження J.L. Weiss і співавторів [8].

ВИСНОВКИ

1. Ускладнений перебіг I і II триместрів вагітності, зокрема рецидивна ЗПВ, ГРВІ під час даної вагітності, ІЦН, гестаційний пієлонефрит, безпосередньо впливав на зростання частоти передчасного переривання вагітності, оперативного розродження у пацієнток основної групи порівняно з жінками групи контролю. У I групі кількість випадків ГРВІ була у 4 рази, ІЦН – у 3 рази більшою. Безсимптомну бактеріюрію, рецидивну ЗПВ, гестаційний пієлонефрит та уреоплазмозну інфекцію діагностували тільки у вагітних I групи. Кількість спонтанних передчасних пологів та оперативного розродження достовірно перевищувала відповідно у 3,2 та 2,1 разу дані групи контролю.

2. Наявність в анамнезі хронічних запальних захворювань придатків матки, інфекцій, що передаються статевим шляхом, ГРВІ під час даної вагітності, ЗПВ у I і II триместрах дозволяє виділити вагітних у групу високого ризику з розвитку гестаційних ускладнень з метою своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів.

3. Важливим напрямком подальших досліджень є детальний аналіз акушерсько-гінекологічного, соматичного анамнезу, вивчення особливостей перебігу I і II триместрів вагітності у жінок, які проживають у зоні збройного конфлікту. Це дозволить індивідуалізувати підхід до їхнього ведення та своєчасно розробити у разі потреби коригувальні та реабілітаційні заходи, які будуть сприяти благополучному завершенню вагітності і впливати на здоров'я матері та її потомства.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Сведения об авторе

Романенко Ирина Юрьевна – Отдел репродуктивной медицины и хирургии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, 01021, г. Киев, Кловский спуск, 13а; тел.: (050) 835-99-50. E-mail: iryaroman2017@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Ahmed SR, El-Sammani Mel-K, Al-Sheeha MA, Aitallah AS, Jabin Khan F, Ahmed SR. (2012). Pregnancy outcome in women with threatened miscarriage: a year study. *Mater Sociomed.* 24(1):26-8. doi: 10.5455/msm.2012.24.26-28.
- Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, et al. (2013). Born too Soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health,* 10(1):S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
- Chawanpaiboon S., Vogel J.P., Moller A.-B., Lumbiganon P., Petzold M., Hogan D., Landoulsi S., Jampathong N., Kongwattanakul K., Laopaiboon M., et al. (2018). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014, a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob. Health.* 7:e37–e46. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0.
- Kanmaz AG, İnan AH, Beyan E, Budak A. (2019). The effects of threatened abortions on pregnancy outcomes. *Ginekol Pol.* 90(4):195-200. doi: 10.5603/GP.a2019.0035.
- Keren M, Keren N, Eden A, Tsangen S, Weizman A, Zalsman G. (2015). The complex impact of five years of stress related to life-threatening events on pregnancy outcomes: a preliminary retrospective study. *Eur Psychiatry.* 30(2):317-21. doi: 10.1016/j.eurpsy.2014.10.004.
- Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H., Cibulskis R, Li M, et al. (2012). Global, regional, and national causes of child mortality: An updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet.* 379:2151–2161. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1.
- Morin N, Akhtar A, Barth J, Schnyder U. (2018). Psychiatric Disorders in Refugees and Internally Displaced Persons After Forced Displacement: A Systematic Review. *Front Psychiatry.* 21:9:433. doi: 10.3389/fpsy.2018.00433.
- Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Timor-Tritsch IE, D'Alton ME. (2004). Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 190(3):745-50. doi: 10.1016/j.ajog.2003.09.023.

Статья поступила в редакцию 26.02.2020

Modern view of intra- and post-operative blood loss prevention during hysteroscopy in patients with submucous uterine leiomyoma

V.O. Benyuk¹, N.G. Korniets², V.F. Oleshko¹, O.V. Zabudskiy¹

¹Bogomolets National Medical University

²SE «Luhansk State Medical University»

Intrauterine pathology is a complex of diseases, different in etiology and pathogenesis, which are associated with changes in the mucous or muscle membranes of the uterine cavity. In its structure, submucous uterine leiomyoma ranks third with a purity of 6,5%. The introduction of the hysteroscopy method in gynecological practice allowed us to abandon the uterus extirpation in favor of organ-preserving surgery. Since hysteroscopy is an operative intervention, as with any operation, there is a risk of complications. The world statistics show that the frequency of complications of hysteroscopy varies between 0,4-6%.

The objective: to reduce the frequency of intraoperative and postoperative blood loss in patients with submucous uterine leiomyoma during hysteroscopy.

Materials and methods. 183 women with submucous uterine leiomyoma was performed. Depending on the chosen treatment strategy, the women were divided into two groups: the main group included 76 patients who received the developed advanced diagnostic and treatment complex. The control group included 107 women, whose inpatient management was carried out in accordance with the current quality standards of medical care. In order to determine the amount of menstrual blood loss during the preoperative period and after 3 months in the operative one, all women were given a clinical interview with filling in the pictogram.

Results. The average age of studied women was 31,2±0,34 years. The duration of menstrual discharge was in the range of 7 to 10 days and averaged 9,2±0,2 days. More than half of women - 97 (53,0%) used sanitary tampons along with daily pads. The "super-heavy" volume of menstrual blood loss was typical for 10 women (5,3%). The sizes of individual leiomyoma nodes varied between 1,0 and 3,0 cm in diameter (according to the inclusion criteria) and averaged 1,82±0,29 cm, in women with leiomyoma we noted that myomatous nodes were mapped primarily in blue (dense type according to the classification). Against the background of the developed complex, the average size of leiomatous nodes in patients of the main group significantly differed from the average size of nodes in patients of the control group by an average of 66,4% (the main group - 1,62±0,29; the control group-2,44±0,21; p<0,05). Analysis of hysteroscopic intervention shows that in the main group, increased blood loss that required postoperative administration of uterotonic drugs was registered in 6 (7,9%) cases (the control group - 32 (29,9%) (p<0,05).

Postoperative administration of uterotonic drugs in the main group was performed in 14 (18,4%) cases, while in the control group this value was 4,2 times higher and amounted to 82 (76,6%) cases. The "light" volume of blood loss was noted by 36 (33,7%) women in the control group and 50 (65,8%) women in the main group (p<0,05).

Conclusions. The use of a two - step approach to intraoperative and postoperative bleeding preventing by applying triptorelin acetate 3,75 mg 28 days before hysteroscopy and terlipresin acetate 0,2 mg 15 minutes before hysteroscopy can significantly reduce the volume of intraoperative (main group - 4 cases (5,3%), control group - 25 cases (23,4%); (p<0,05) and postoperative blood loss (main group - 6 cases (7,9%), control group - 31 cases (28,9%); (p<0,05), reduce the time of endoscopic manipulation; it also reduces the material costs associated with its implementation and also helps prevent postoperative complications.

Key words: bleeding, hysteroscopy, intrauterine pathology, intra- and post-operative complications, submucous uterine leiomyoma.

Сучасний погляд на профілактику інтра- та післяопераційної крововтрати при гістерорезектоскопії у пацієнок з субмукозною лейоміомою матки

В.О. Бенюк, Н.Г. Корнієць, В.Ф. Олешко, О.В. Забудський

Внутрішньоматкова патологія – це комплекс захворювань, різних за етіологією та патогенезом, які пов'язані зі змінами у слизовій або м'язовій оболонках порожнини матки. У її структурі субмукозна лейоміома матки посідає третє місце з частотою 6,5%. Упровадження гістерорезектоскопії даної методики у гінекологічну практику дозволило відмовитись від екстирпації матки на користь органозберігальної операції. Позаяк гістерорезектоскопія є оперативним втручанням, то, як і за будь-якої операції, є ризик виникнення ускладнень. Згідно з даними світової літератури, частота ускладнень гістероскопії варіюється у межах 0,4–6%.

Мета дослідження: зниження частоти інтраопераційної та післяопераційної крововтрати у пацієнок із субмукозною лейоміомою матки при проведенні гістерорезектоскопії.

Матеріали та методи. Обстежено 183 жінки з субмукозною лейоміомою матки. Залежно від обраної тактики лікування жінки розподілені на: основну групу – 76 жінок, які отримували розроблений комплекс; контрольну групу – 107 жінок, ведення яких виконували відповідно до діючих стандартів якості надання медичної допомоги. З метою визначення об'єму крововтрати під час менструації, у передопераційний та через 3 міс після операції періоди жінкам проводили клінічне інтерв'ю із заповненням піктограми.

Результати. Середній вік обстежених жінок становив 31,2±0,34 року. Тривалість менструальних виділень знаходилась у межах від 7 до 10 днів і в середньому становила 9,2±0,2 доби. Більше половини жінок – 97 (53,0%) разом зі щоденними підкладками використовували й гігієнічні тампони. Для 10 (5,3%) жінок виявився характерним «надтяжкий» об'єм менструальної крововтрати.

Розміри окремих вузлів лейоміоми варіювали від 1,0 до 3,0 см у діаметрі (відповідно до критеріїв включення) і в середньому становили 1,82±0,29 см, у жінок з лейоміомою міоматозні вузли картували переважно синім кольором (щільний тип за класифікацією). На тлі застосування розробленого комплексу середні розміри лейоматозних вузлів у пацієнок основної групи достовірно відрізнялись від середніх розмірів вузлів пацієнок контрольної групи у середньому на 66,4% (основна група – 1,62±0,29; контрольна група – 2,44±0,21; p<0,05). Аналіз гістерорезектоскопічного втручання свідчить, що в основній групі підвищену крововтрату, яка вимагала післяопераційного призначення утеротонічних засобів, зареєстровано у 6 (7,9%) випадках (контрольна група – 32 (29,9%); p<0,05).

Післяопераційне призначення утеротонічних засобів в основній групі проводили у 14 (18,4%) випадках, в той самий час у контрольній

групі цей показник був у 4,2 разу вище і становив 82 (76,6%) випадки. «Легкий» об'єм менструальної крововтрати після гістероскопічного втручання відзначали 36 (33,7%) жінок контрольної групи і 50 (65,8%) жінок основної ($p < 0,05$).

Заключення. Використання двоетапного підходу до профілактики інтраопераційної та післяопераційної кровотечі шляхом застосування триптореліну ацетату 3,75 мг за 28 днів до гістерорезектоскопії та терліпресину ацетату 0,2 мг за 15 хв до гістерорезектоскопії дозволяє суттєво знизити об'єм інтраопераційної (основна група – 4 (5,3%) випадки, контрольна група – 25 (23,4%) випадків; $p < 0,05$) та післяопераційної крововтрати (основна група – 6 (7,9%) випадків, контрольна група – 31 (28,9%) випадок; $p < 0,05$), скоротити час виконання ендоскопічної маніпуляції, зменшує матеріальні витрати, пов'язані з його проведенням, а також сприяє попередженню післяопераційних ускладнень.

Ключові слова: внутрішньоматкова патологія, гістерорезектоскопія, інтра- та післяопераційні ускладнення, субмукозна лейомиома матки, кровотеча.

Современный взгляд на профилактику интра- и послеоперационной кровопотери при гистерорезектоскопии у пациенток с субмукозной лейомиомой матки В.А. Бенюк, Н.Г. Корниец, В.Ф. Олешко, А.В. Забудский

Внутриутробная патология – это комплекс заболеваний, разных по этиологии и патогенезу, которые связаны с изменениями в слизистой или мышечной оболочках полости матки. В ее структуре субмукозная лейомиома матки занимает третье место с частотой 6,5%. Внедрение гистерорезектоскопии в гинекологическую практику позволило отказаться от экстирпации матки в пользу органосохраняющей операции. Так как гистерорезектоскопия является оперативным вмешательством, то, как и при любой операции, есть риск возникновения осложнений. Согласно данным мировой литературы, частота осложнений гистероскопии варьируется в пределах 0,4–6%.

Цель исследования: снижение частоты интраоперационной и послеоперационной кровопотери у пациенток с субмукозной лейомиомой матки при проведении гистерорезектоскопии.

Материалы и методы. Обследовано 183 женщины с субмукозной лейомиомой матки. В зависимости от выбранной тактики лечения женщины распределены на: основную группу – 76 женщин, получавших разработанный комплекс; контрольную группу – 107 женщин, ведение которых выполняли в соответствии с действующими стандартами качества оказания помощи. С целью определения объема кровопотери во время менструации, в предоперационный период и через 3 мес после операции женщинам проводили клиническое интервью с заполнением пиктограммы.

Результаты. Средний возраст обследованных женщин составил $31,2 \pm 0,34$ года. Продолжительность менструальных выделений находилась в пределах от 7 до 10 дней и в среднем составила $9,2 \pm 0,2$ дня. Больше половины женщин – 97 (53,0%) вместе с ежедневными подкладными использовали и гигиенические тампоны. Для 10 (5,3%) женщин оказался характерным «сверхтяжелый» объем менструальной кровопотери.

Размеры отдельных узлов лейомиомы варьировали от 1,0 до 3,0 см в диаметре (соответственно критериям включения) и в среднем составили $1,82 \pm 0,29$ см, у женщин с лейомиомой миоматозные узлы картировали преимущественно синим цветом (плотный тип по классификации). На фоне применения разработанного комплекса средние размеры лейоматозных узлов у пациенток основной группы достоверно отличались от средних размеров узлов пациенток контрольной группы в среднем на 66,4% (основная группа – $1,62 \pm 0,29$; контрольная группа – $2,44 \pm 0,21$; $p < 0,05$). Анализ гистерорезектоскопического вмешательства свидетельствует, что в основной группе повышенную кровопотерю, которая требовала послеоперационного назначения утеротонических средств, зарегистрировано в 6 (7,9%) случаях (контрольная группа – 32 (29,9%); $p < 0,05$).

Послеоперационное назначение утеротонических средств в основной группе проводили в 14 (18,4%) случаях, в то же время в контрольной группе это значение было в 4,2 раза выше и составило 82 (76,6%) случая. «Легкий» объем менструальной кровопотери после гистероскопического вмешательства отмечали 36 (33,7%) женщин контрольной группы и 50 (65,8%) женщин основной ($p < 0,05$).

Заключение. Использование двухэтапного подхода к профилактике интраоперационного и послеоперационного кровотечения путем применения триптореліна ацетата 3,75 мг за 28 дней до гистерорезектоскопії та терліпресину ацетата 0,2 мг за 15 мин до гистерорезектоскопії позволяет существенно снизить объем интраоперационной (основная группа – 4 (5,3%) случая, контрольная группа – 25 (23,4%) случаев; $p < 0,05$) и послеоперационной кровопотери (основная группа – 6 (7,9%) случаев, контрольная группа – 31 (28,9%) случаев; $p < 0,05$), сократить время выполнения эндоскопической манипуляции, уменьшает материальные затраты, связанные с его проведением, а также способствует предупреждению послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: внутриматочная патология, гистерорезектоскопия, интра- и послеоперационные осложнения, субмукозная лейомиома матки, кровотечение.

Intrauterine pathology (IP) is a complex of pathological conditions which are different in etiology and pathogenesis and associated with changes in the mucous or muscle membranes of the uterine cavity [1, 2, 3, 5, 17, 22]. A common feature that unites diseases of the uterine cavity is localization of the pathological process that causes a number of common clinical symptoms. However, IP is a heterogeneous group not only in terms of etiology and pathogenesis, but also in terms of the treatment choices, relapses and possible complications prevention [7, 8, 11, 18].

Most often, IP is diagnosed in women with clinical manifestations of abnormal uterine bleeding, infertility and miscarriage [1, 2, 4, 24]. However, there is an evidence of the IP possibility in adolescent girls with juvenile uterine bleeding [4, 24].

Submucosal leiomyoma ranges the third place in the IP structure with the 6,5% of frequency [16, 22]. The modern classification of submucosal leiomyoma provides for the following distribution of submucosal nodes: on the pedicle, without an intramural component (0 type), on a broad basis with an intramural

component less than 50% (1st type) and 2nd type leiomatous nodes with an intramural component of 50% [16, 22, 24].

The common opinion is the need to remove submucosal leiomyoma through its negative impact on reproductive and menstrual function [9, 10, 12, 16]. Removal of submucosal leiomyoma nodes can be done by a mechanical method under the control of hysteroscopy or by hysteroresectoscopy [13, 14].

In recent years, there has been a tendency to increase the number of hysteroscopies for both diagnostic and therapeutic purposes [19, 20]. Hysteroscopy is not only the best option for the diagnosis of intrauterine pathology, including submucosal uterine leiomyoma. This manipulation allows for targeted removal of a pathological section of the endometrium or submucosal leiomatous node.

Traditionally, among the advantages of hysteroresectoscopy as an alternative to radical surgical treatment we can note: less trauma, higher cost-effectiveness (in particular, due to a significant reduction in the postoperative bed day, a reduction in the duration of surgery).

Modern hysteroscopy has made significant changes in the uterine leiomyoma treatment. The presence of submucous uterine leiomyoma, accompanied by bleeding, previously had only one method of treatment – hysterectomy. Today it became possible to perform an organ-preserving surgery [6, 15].

Since hysteroscopy is an operative intervention, as with any surgery, there is a risk of complications. Global statistics show that the frequency of complications of hysteroscopy varies within 0,4–6% [6, 15, 23].

Among surgical complications intraoperative and postoperative are the most common ones. Intraoperative complications include uterine perforation, bleeding, gas embolism, thermal damage of internal organs, soft tissue burn in the area of dispersing electrode and deep vein thrombosis of the lower extremities [21, 25].

Postoperative complications include bleeding, infectious-inflammatory complications, intrauterine synechia and hematometra.

Among the anesthetic complications the most common are allergic reactions to the introduction of anesthetics that can even lead to the development of anaphylactic shock. Administration of carbon dioxide can lead to cardiac arrhythmias due to metabolic acidosis and gas embolism which can lead to a fatal outcome [14, 25].

Administration of fluids can lead to the most dangerous complication – fluid overload of the vascular bed due to the fluid absorption which was introduced into the uterine cavity, accompanied by hypervolemia and hyponatremia [25]. Development of pulmonary edema and signs of cerebral irritability: anxiety, confusion, headache and convulsions can be observed.

Infectious and inflammatory complications are the most common and ranges up to 0,6-2,5%. In most cases they occur 2-3 days postoperatively and continue to be one of the urgent problems of the diagnostic and surgical hysteroscopy [14, 25].

At the same time, according to the literature and statistical analysis, the largest percentage of intra – and postoperative complications is associated with bleeding during and after hysteroscopy in patients with submucous uterine leiomyoma [6, 15, 21, 23, 25].

The objective: to reduce the frequency of intraoperative and postoperative blood loss in patients with submucous uterine leiomyoma during hysteroscopy.

MATERIALS AND METHODS

A comprehensive examination of 183 women with submucous uterine leiomyoma was performed. Depending on the chosen treatment strategy, the studied women were divided into two groups: the main group included 76 patients with submucous uterine leiomyoma who received the developed advanced diagnostic and treatment complex at the preoperative stage and the proposed algorithm of management in a gynecological hospital. The algorithm included a single appointment of triptorelin acetate at a dose of 3,75 mg intramuscularly 28 days before the previous hysteroscopy and a single injection of terlipressin acetate at the rate of 0,2 mg o in 10 ml of isotonic solution 15 minutes before performing hysteroscopy paracervically.

The control group included 107 women with submucous uterine leiomyoma, whose inpatient management was carried out in accordance with the current quality standards of medical care of the Ministry of Health of Ukraine. In addition to the generally accepted examination, women in the study groups were offered transvaginal ultrasound and sonoelastographic examinations.

In order to determine the amount of menstrual blood loss during the preoperative period and after 3 months in the operative one, all women were given a clinical interview with filling in the pictogram.

THE RESULTS OF THE RESEARCH AND DISCUSSION

The vast majority of women were between the ages 26 and 40. At the time of surgical treatment, women with leiomyoma were at the reproductive age (18-45 years) and their average age was 31,2±0,34 years.

Chronic abnormal menstrual bleeding, mainly in the form of polymenorrhea, was a characteristic symptom in women with submucosal leiomyoma. Thus, the average duration of menstrual bleeding in women of the examined group was 9,2±0,4 days that was 15% higher than the maximum permissible norm. The average duration of the menstrual cycle in the majority of the surveyed women was within the normal range and 32,2±1,2 days. One of the main reasons for medical care administration was hemorrhagic syndrome which was typical for 88 (48,1%) patients with submucosal leiomyoma. Chronic pelvic pain and increased pain during menstruation (algodismenorrhea) were observed in 56 (30,1%) and 41 (22,4%) women, respectively. 34 (18,6%) women had complaints of dyspareunia. Infertility associated with the presence of submucosal leiomyoma was observed in 66 (36,1%) patients. However, it should be noted a significant percentage of patients who had a combination of several pathological conditions – 122 (66,7%) cases. The asymptomatic course of the disease was detected in 55 (30,1%) patients.

All women in the study group were asked to fill in the «self-assessment icon of blood loss during menstruation», that was filled in daily during menstrual discharge in order to assess the volume of menstrual blood loss using the visual-analog method at the pre-hospital stage. Results of menstrual blood loss self-assessment indicate that the duration of menstrual discharge was in the range of 7 to 10 days and averaged 9,2±0,2 days. More than half of women – 97 (53,0%) used sanitary tampons along with daily pads. Nocturnal pads Size 4 were used by 36 (19,7%) women during the first 4 days of menstrual bleeding. Nocturnal pads Size 2 were used by 24 (13,1%) women. The vast majority were characterized by the use of nocturnal pads Size 3 – 123 (67,2%) women. Contamination of the sanitary tampon type 2 was noted in 45 (46,4%) women who used them additionally. The vast majority of women – 52 (53,6%) noted tampon contamination typical for type 1. The analysis indicates that the vast majority of 87 (47,5%) women with uterine leiomyoma had a volume of menstrual blood loss that corresponds to «severe». The «super-heavy» volume of menstrual blood loss was typical for 10 women (5,3%). Almost half of 86 surveyed women (46,9%) had a volume of menstrual blood loss estimated by us as «average».

During the analysis of transvaginal ultrasound examination results was revealed that the sizes of individual leiomyoma nodes varied between 1,0 and 3,0 cm in diameter (according to the inclusion criteria) and averaged 1,82±0,29 cm. The characteristic feature of leiomyoma nodes in transvaginal ultrasound examination was an M-echo deformation. In this case we paid particular attention to the study of the state of the median uterine structure and acoustic signs of uterine cavity deformation.

Performing ultrasound elastography in women with leiomyoma we noted that myomatous nodes were mapped primarily in blue (dense type according to the classification) in the form of rounded sections against a green background, which mapped elastic normal myometrial tissues. We observed this pattern in 126 (68,9%) of 183 studied women. In other 57 (31,1%) cases leiomyoma nodes were blown either blue with separate green inclusions, or were not subjected to visual classification to any type (p<0,05).

As shown in the table 1, the indices of vascularization (VI), blood flow intensity (FI), and perfusion (VFI) of the tumor and unchanged uterine myometrium in the patients of the examined group significantly differed from the to myomatous nodes blood supply ones. Thus, the average values of VI in myomatous nodes

Table 1

Blood flow characteristics of biometrics and submucous node in women with submucos leiomyoma, M±m

Index	Index value in the examined groups, n=183	
	Myometrium	Node
VI	2,2±0,18 *	9,5±0,3 *
FI	0,5±0,1 *	26,3±2,1*
VFI	1,9±0,3	5,1±0,4 *

Note: * – statistically significant differences (p<0,05).

Table 2

Features of hysteroscopic treatment in patients of the study groups

Index	Index value in the examined groups, n	
	Main group, n=76	Control group, n=107
Input fluid volume, l	4,2±0,5	5,7±0,9 *
Blood loss volume, ml	49,6±10,2	100,4±25,7 *
Intraoperative blood transfusion	-	11 (10,2%)
Postoperative haemostatic drugs prescription	6 (7,9%)	32 (29,9%) *
Postoperative uterotonic drugs prescription	14 (18,4%)	82 (76,6%) *

Note: * – statistically significant differences (p<0,05).

were significantly lower than in the unchanged myometry in the I group in 1,7 times; FI – in 1,3 times and VFI – in 2,5 times (p<0,05).

Analysis of the ultrasound examination results in a gynecological hospital immediately before the hysteroscopic intervention shows that against the background of the proposed complex, the average size of the submucous leiomatous node in patients of the main group significantly differed from the average size of nodes in patients of the control group by an average of 66,4% (the main group – 1,62±0,29; the control group – 2,44±0,21; p<0,05). This decrease in leiomatous nodes in patients of the main group led to less deformation of the M-echo, which made it possible to more clearly assess the localization of nodes, the median uterine structure and acoustic signs of uterine cavity deformation.

Reducing the leiomatous nodes size in patients of the main group allowed in 68 (89,5%) cases to identify clearly the uterine wall from which the tumor grows and finally establish the diagnosis of «submucosal uterine leiomyoma», which later, during hysteroscopy, contributed to a decrease in the total time of surgical intervention.

During the elastographic study on the background of developed complex administration we recorded changes in the structure of submucous leiomatous nodes. So, in the vast majority of cases – 59 (77,6%) in women of the main group leiomyoma nodes were blown green with blue fragments (dense type according to the classification). Elastographic picture of women who received the standard algorithm did not have significant differences. In women of the control group, submucous leiomatous nodes were detected in 29 (27,1%) cases (p<0.05).

According to the results of the study, it was found that within 28 days, blood flow in the main uterine vessels significantly decreased, as evidenced by registration at Doppler in all 76 (100,0%) women of the main group.

Analysis of the hysteroscopic intervention shows that in the main group, increased blood loss that required postoperative administration of uterotonic drugs was registered in 6 (7,9%) cases (the control group – 32 (29,9%); p<0,05).

Postoperative administration of uterotonic drugs in the main group was performed in 14 (18,4%) cases, while in the control group this value was 4,2 times higher and amounted to 82 (76,6%) cases (p<0,05) (table. 2).

During the hysteroscopy, the bleeding from the node bed was recorded in 68 (63,6%) cases in patients of the control group. The application of the additional electrode allowed to achieve hemostasis but not in every case that provided repeated use of oxytocin during surgery. The oxytocin administration contributed to the reduction of the uterus and, as a result, the narrowing of the operative intrauterine space and the difficulty of manipulating with stopping the bleeding, which was accompanied by an increase in the duration of the surgery, and bleeding from the bed of myomatous nodes requiring additional use of running fluid.

The intensity of intraoperative uterine blood loss in patients during submucosal node enucleation, which we estimated as the difference between the volume of fluid injected into the uterine cavity and aspirated from it, correlated with the size of the submucosal myomatous node, its localization in the uterine cavity and its depth in the myometrium.

The smallest intraoperative blood loss was observed during removing the 0 type nodes both in the control (55,2±6,2 ml) and in the main (34,1±3,7 ml) groups (p<0,05).

During the removal of the 1 type nodes, the average blood loss in the control group exceeded the average indexes of the main group by 57,4% and amounted to 92,4±5,6 ml (in the main group – 58,7±5,9 ml; p<0,05). We noted the greatest blood loss during the 2 type node removal, which can also be noted as intermuscular nodes with centripetal growth, where 50% of the node volume was located in the myometrium. However, against the background of the developed algorithm, it was possible to reduce the total volume of blood loss. So, in the control group, the average volume of blood loss during removal of this type of nodes was 143,6±7,1 ml, which was 69,1% more than in the women of the main group – 84,9±6,7 (p<0.05).

Blood loss during the surgery on removing nodes of similar localization in women of the main group exceeded the same index when removing myoma nodes of type 0 by 2,4 times, and when removing nodes of type 1 – by 1,4 times. In the control group, where intraoperative bleeding prevention was not used, the latter was more significant and exceeded the same index when removing type 0 myoma nodes by 2,6 times (p>0,05), and when removing type 1 nodes by 1,5 times (p>0,05).

It should be noted that in 11 (10,2%) cases of removal of type 2 nodes, blood loss during surgery exceeded 300 ml, which required blood replacement by blood transfusion.

In all 107 women of the control group, changes in the nature of menstruation were registered after hysteroresectoscopy within 1–2 months after endoscopic intervention. Their duration decreased to 4–6 days and averaged $4,7 \pm 0,2$ days, the volume of menstrual blood loss decreased; the frequency and severity of dysmenorrhea decreased. For 76 patients of the main group, the normalization of menstrual function was also characteristic after 1–2 months: the duration of menstrual discharge was reduced to 3–5 days, averaging $3,2 \pm 0,1$ days ($p < 0,05$), the volume of menstrual blood loss significantly decreased, and the manifestations of dysmenorrhea were almost absent.

These features of menstrual function are confirmed by the results of self-assessment of the volume of blood loss during menstruation using the icon. Thus, 71 (66,3%) women in the control group reported an «average» amount of blood loss, while in the main group this volume of blood loss was typical for 26 (34,2%) women ($p < 0,05$). The «light» volume of blood loss was noted by 36 (33,7%) women in the control group and 50 (65,8%) women in the main

group ($p < 0,05$). A characteristic fact was the use of one hygiene product during menstrual bleeding – a pad or sanitary tampon.

CONCLUSIONS

The application of the developed algorithm for the management of women with submucous uterine leiomyoma in a gynecological hospital contributed to a significant decrease in the woman's stay in a hospital bed, which was $0,9 \pm 0,09$ days and was significantly less in comparison with women of the control group – $2,4 \pm 0,19$ days ($p < 0,05$).

The use of a two – step approach to intraoperative and postoperative bleeding preventing by applying triptoreline acetate 3,75 mg 28 days before hysteroresectoscopy and terlipresin acetate 0,2 mg 15 minutes before hysteroresectoscopy can significantly reduce the volume of intraoperative (main group – 4 cases (5,3%), control group – 25 cases (23,4%); ($p < 0,05$) and postoperative blood loss (main group – 6 cases (7,9%), control group – 31 cases (28,9%); $p < 0,05$), reduce the time of endoscopic manipulation; it reduces the material costs associated with its implementation and also helps prevent postoperative complications.

Сведения об авторах

Бенюк Василий Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. *E-mail: benyuk@i.ua*
ORCID ID 0000-0002-5984-3307

Корниец Неля Григорьевна – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Луганский государственный медицинский университет», 93012, г. Рубежное, ул. Строителей, 32. *E-mail: kornietsnellia@gmail.com*
ORCID ID 0000-0002-2816-1995

Олешко Виктор Федорович – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. *E-mail: docolov@gmail.com*
ORCID ID 0000-0003-2493-2892

Забудский Александр Васильевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. *E-mail: zabudskiyov@gmail.com*
ORCID ID 0000-0003-1969-7031

LITERATURE REVIEW

- Bazanov P.A., Volkov N.I. (2002). Uterine fibroids and reproductive disorders. *Problemy reproduktsii*. 8: 16 – 18.
- Beniuk V.O., Goncharenko V.M., Oleshko V.F., Zabudskiy O.V. (2019). Functional and endoscopic methods for diagnosing intrauterine pathology. *Zdorov'e zhenzhiny*. 7 (143): 39–43.
- Brehman G.I., Mazorchuk B.F., Masibroda N.G. (2000). Uterine fibroids psychosomatic aspects, conservative treatment and prevention. *K.: Ivanovskaja medicinskaja akademija*. 217.
- Vdovychenko Ju.P., Ledin D.S. (2005). Infertility in women with uterine leiomyoma. *Pediatrija, akusherstvo ta ginekologija*. 6: 89–93.
- Danilenko V.I., Malahov R.V., Jagubov A.S. (2005). Morphology of uterine leiomyoma. *Akusherstvo i ginekologija*. 3: 30–32.
- Zaporozhan V.M. (2014). Innovative approaches to training a modern doctor. *Medychna osvita*. 2: 38–40.
- Krasnova I.A., Breusenko V.G., Kappusheva L.M. (2003). Modern principles of diagnosis and surgical treatment of uterine fibroids. *Akusherstvo i ginekologija*. 2: 45–50.
- Manuscharova R.A., Cherkezova Je.I. (2017). Modern approaches to the treatment of uterine fibroids. *Medicinskiy sovet*. 11 (12): 44–53.
- Medvedev M.V. (2011). Uterine fibroids: myths and vicious practices. *Z turbotoju pro zhinku*. 26: 22–25
- Medvedev M.V. (2011). Quantitative morphological assessment of the state of myomatous tissue and various layers of myometrium in patients with uterine leiomyoma when correcting the hormonal status using Zoladex. *Morfologija*. 2: 24–31.
- Uterine fibroids: immunological and psychosomatic concept of development, individual prognosis and management tactics. *Military medical Academy*. S. M. Kiev. SPb. 2008: 92–102.
- Podol's'kyj V.V. (2016). Modern approaches to prevention and treatment of reproductive health changes in women with somatoform diseases and disorders of vegetative homeostasis. *Zdorov'e zhenzhiny*. 10: 98–101.
- Potapov V. O., Voronin K.V., Medvedev M.V. (2012). Evaluating the effectiveness of the algorithm for organ-preserving treatment of uterine leiomyoma. *Zbirnyk naukovykh prac' Asociacii' akusheriv-ginekologiv Ukrainy*. 338–341.
- Potapov V.O., Medvedev M.V. (2014). Modern approaches to the treatment of endometrial hyperplasia in women with uterine leiomyoma. *Medychni perspektivy*. 19 (3): 23–29.
- Tabakman Ju.Ju. (2013). Controversial issues of gormonoterapii hyperplasia of the endometrium. *Sb. Tezisev III Obshherossijskogo seminaru «Reproduktivnyj potencial Rossii: Kazanskiye chtenija. Zdorov'e zhenzhiny – zdorov'e natsii»*. – M.: Iz-vo zhurnal Status Prasens. 63–64.
- Tatarchuk T.F., Kosej N.V., Tutchenko T.N., Dzhupin V.A. (2014). A new era in the treatment of uterine fibroids in women of different age groups. *Reproduktivna endokrynologija*. 6 (20): 9–20.
- Tyhomyrov A.L. (2006). *Hysteromyoma*. M.: MIA. 176.
- Cheppat O. (2004). Modern principles of treatment of fibroids. *Lechashij vrach*. 4: 76–80.
- Campagnoli C, Berrino F, Venturilli E, et al. (2013). Metformin decreases circulating androgen and estrogen levels in nondiabetic women with breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 13 (6): 433 – 438. doi: 10.1016/j.clbc.2013.08.012.
- Gallos ID, Ganesan R, Gupta JK. (2013). Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstet Gynecol*. 121 (6): 1165–1171. doi: 10.1097/AOG.0b013e31828cb563.
- Gkrozou F., Dimakopoulos G., Vrekousis T., et al. (2015). Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding: a meta-analysis on four major endometrial pathologies. *Arch. Gynecol. Obstet*. 291 (6): 1347 – 1354. doi: 10.1007/s00404-014-3585-x
- Stewart E.A., Cookson C.L., Gandolfo R.A., et al. (2017). Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 124 (10): 1501 – 1512. doi: 10.1111/1471-0528.14640. Epub 2017 May 13.
- Umranikar S, Clark T.J., Saridogan E., Miligkos D., Arambage K., Torbe E. (2016). BSGE/ESGE guideline on management of fluid distension media in operative hysteroscopy. *Gynecol Surg*. 13 (4): 289–303. doi: 10.1007/s10397-016-0983-z. Epub 2016 Oct.
- Van den Bosch T., Amey L., Van Schoubroeck D., Bourne T., Timmerman D. (2015). Intra-cavitary uterine pathology in women with abnormal uterine bleeding: a prospective study of 1220 women. *Timmerman Facts Views Vis Obgyn*. 7 (1): 17–24.
- Wortman M. (2016). «See-and-treat» hysteroscopy in the management of endometrial polyps. *Surg. Technol. Int*. 28: 177–184.

Статья поступила в редакцию 05.03.2020

Фітотерапія як складова клінічного рішення при тактиці відтермінованого призначення антибактеріального лікування дітям із урологічною симптоматикою на амбулаторному етапі

Т.В. Буднік

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

Велика кількість пацієнтів із урологічною симптоматикою на амбулаторному прийомі лікаря-педіатра, дитячого нефролога сприяє гіпердіагностиці інфекції сечової системи (ІСС) у дітей. У той час як відсутність чіткого алгоритму стратифікації пацієнта щодо призначення антибактеріального препарату (АБП) призводить до зловживання ними та серйозних наслідків.

Мета дослідження: вивчення ефективності та безпеки застосування стандартизованого рослинного засобу Канефрон® Н у дітей із урологічною симптоматикою без ознак системної запальної реакції із можливістю відтермінованого призначення антибактеріальної терапії на амбулаторному етапі.

Матеріали та методи. До дослідження взято 50 дітей віком від 12 до 18 років із наявністю характерних урологічних симптомів без будь-яких ознак системного запалення організму (відсутність гіпертермії та/або лейкоцитозу). Дослідження проведено за інформованою згодою дітей і батьків відповідно до Гельсінської декларації прав людини. Верифікацію діагнозів проведено згідно з уніфікованим клінічним Протоколом МОЗ України № 627 від 3.11.2008 р. Відтермінована тактика призначення АБП заснована на положеннях національного британського керівництва NICE (2018) шляхом аналізу сечі із застосуванням дипстик-тесту.

Результати. У 97% ± 2,8 (35/36) випадків підтверджено клініко-лабораторну ефективність рослинного засобу Канефрон® Н. На 7-у добу терапії 100% пацієнтів (p<0,05) продемонстрували регрес дизурії, болювого синдрому та лейкоцитурії. Констатовано зменшення кількості пацієнтів із бактеріурією в 1,8 разу (40% ± 20,77 (14/36) vs 22% ± 30,99 (8/36), p < 0,05). Потужна кристалолітична дія препарату відзначена у ранні терміни (рівень кристалурії до терапії та на 7-й день терапії виріс у 2,8 разу; p<0,05), тим не менш, потребувала подовження застосування препарату Канефрон® Н під контролем показників транспорту солей та УЗД.

Імовірність у необхідності відтермінованого залучення до фітотерапії АБП була низькою та становила OR=0,049±0,553 [0,017; 0,146]; p<0,05. Імовірність повторної ІСС у найближчі 3 міс після 7-денного курсу лікування препаратом Канефрон® Н була мінімальною й становила OR=0,001±1,434 при 95% ДІ [0,000; 0,014]; p<0,05.

Заключення. Тактика відтермінованого призначення антибактеріальної терапії під прикриттям рослинного засобу Канефрон® Н була виправданою для дівчат віком 12–18 років за умов стратифікації пацієнта шляхом проведення дипстик-тесту (88% ± 5,17 (44/50) мали негативний результат нітрит-тесту). Подальша перспектива подібних досліджень у дітей є нагальною й обґрунтованою.

Ключові слова: урологічні симптоми, інфекція сечової системи, діти, фітотерапія, Канефрон® Н.

Phytotherapy is a component of the clinical decision in the tactics of delayed administration of antibacterial therapy to children with urological symptoms at the outpatient stage

T. V. Budnik

Prevalence of a patient with urologic symptoms at an outpatient doctor, pediatric nephrologist contributes to the hyperdiagnosis of urinary tract infection in children (UTI). At the same time, the lack of a clear patient stratification algorithm for the use of antibacterial drugs (ABD) leads to abuse and serious consequences.

The objective: study of the efficacy and safety of the use of standardized herbal medicine Canephron® N in children with urological symptoms without signs of systemic inflammatory reaction with the possibility of delayed administration of antibacterial therapy at the outpatient stage.

Materials and methods. The study included 50 children aged 12 to 18 years with characteristic urological symptoms without any signs of systemic inflammation (lack of hyperthermia and/or leukocytosis). The study was conducted with the informed consent of children and parents in accordance with the Declaration of Human Rights in Helsinki. Verification of diagnoses was performed according to the unified clinical protocol of the Ministry of Health of Ukraine No. 627 dated November 3, 2008. The delayed tactics for the appointment of ABD are based on the provisions of the national British guidance NICE, 2018 by urine analysis using a dipstick test.

Results. In 97% ± 2,8 (35/36) cases, the clinical and laboratory efficacy of the herbal remedy Canephron® N was confirmed. On the 7th day of therapy, 100% of patients (p<0,05) showed a regression of dysuria, pain, and leukocyturia. The number of patients with bacteriuria was reduced by 1.8 times (40% ± 20,77 (14/36) vs 22% ± 30,99 (8/36); p<0,05). The powerful crystallolytic action of the drug was noted at an early date (the crystalluria level increased by 2,8 times at day 7 of therapy, p<0,05), however, it required the prolongation of the use of the drug Canephron® N under the control of saline and ultrasound indicators.

The likelihood of delayed involvement in ABD phytotherapy was low and was OR=0,049±0,553 [0,017; 0,146]; p<0,05. The likelihood of recurrent UTI in the next 3 months after the 7-day course with Canephron® N was minimal and was OR=0,001±1,434 at 95% CI [0,000; 0,014]; p<0,05.

Conclusions. The delayed tactics of ABD under the guise of the herbal remedy Canephron® N was justified for girls aged 12–18 years with the stratification of the patient by dipstick test (88% ± 5,17 (44/50) showed negative nitrite test). The further prospect of such research in children is urgent and valid.

Key words: urological symptoms, urinary tract infection, children, phytotherapy, Canephron® N.

Фитотерапия как составляющая клинического решения при тактике отложенного назначения антибактериального лечения детям с урологической симптоматикой на амбулаторном этапе

Т.В. Будник

Большое количество пациентов с урологической симптоматикой на амбулаторном приеме врача-педиатра, детского нефролога способствует гипердиагностике инфекции мочевой системы (ИМС) у детей. В то время как отсутствие четкого алгоритма стратификации пациента при назначении антибактериального препарата (АБП) приводит к их злоупотреблению и серьезным последствиям.

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности применения стандартизированного растительного средства Канефрон® Н у детей с урологической симптоматикой без признаков системной воспалительной реакции с возможностью отсроченного назначения антибактериальной терапии на амбулаторном этапе.

Материалы и методы. В исследование взято 50 детей в возрасте от 12 до 18 лет с наличием характерных урологических симптомов без каких-либо признаков системного воспаления организма (отсутствие гипертермии и/или лейкоцитоза). Исследование проведено с информированным согласием детей и родителей в соответствии с Хельсинской декларацией прав человека. Верификация диагнозов проведена согласно унифицированному клиническому протоколу МЗ Украины № 627 от 3.11.2008 г. Отсроченная тактика назначения АБП основана на положениях национального британского руководства NICE (2018) с применением дипстик-теста для анализа мочи.

Результаты. В 97% ± 2,8 (35/36) случаев подтверждено клинико-лабораторную эффективность растительного средства Канефрон® Н. На 7-е сутки терапии 100% пациентов ($p < 0,05$) показали регресс дизурии, болевого синдрома и лейкоцитурии. Констатировано сокращение количества пациентов с бактериурией в 1,8 раза ($40\% \pm 20,77$ (14/36) vs $22\% \pm 30,99$ (8/36); $p < 0,05$). Кристаллолитическое действие препарата отмечено в ранние сроки (уровень кристаллурии до терапии и на 7-й день терапии вырос в 2,8 раза; $p < 0,05$), тем не менее, пациенты нуждались в дальнейшем применении препарата Канефрон® Н под контролем показателей транспорта солей и УЗИ.

Вероятность в необходимости отсроченного привлечения к фитотерапии АБП была низкой и составляла $OR = 0,049 \pm 0,553$, [0,017; 0,146]; $p < 0,05$. Вероятность повторной ИМС в ближайшие 3 мес после 7-дневного курса лечения препаратом Канефрон® Н была минимальной и составляла $OR = 0,001 \pm 1,434$ при 95% ДИ [0,000; 0,014]; $p < 0,05$.

Заключение. Тактика отсроченного назначения антибактериальной терапии под прикрытием растительного средства Канефрон® Н была оправданной для девушек 12–18 лет при условии стратификации пациента путем проведения дипстик-теста ($88\% \pm 5,17$ (44/50) показал отрицательный нитрит-тест). Дальнейшая перспектива подобных исследований у детей является насущной и обоснованной.

Ключевые слова: урологические симптомы, инфекция мочевой системы, дети, фитотерапия, Канефрон® Н.

Проблема дитини із урологічною симптоматикою на прийомі лікаря-педіатра і нефролога є актуальним питанням через низку аспектів. З одного боку, є чітке розуміння важливості ранньої діагностики та правильного вибору тактики лікування мікробно-запальних станів урологічного тракту у дитини задля профілактики можливих ускладнень та хронізації захворювання у майбутньому (артеріальна гіпертензія, хронічна ниркова недостатність та ін.) [1]. Другим боком «медалі» є гіпердіагностика інфекції сечової системи (ІСС) на амбулаторному етапі із зловживанням антибактеріальною терапією й відповідними наслідками, а саме: ускладнення від застосування непотрібних антибіотиків, діагностична помилка у трактовці стану дитини, формування хронічного захворювання на все життя, економічні та соціальні збитки [2].

Більшість лікарів загальної ланки, на жаль, такі урологічні симптоми, як дизурія, чи то лейкоцитурія, або бактеріурія, насамперед сприймають як прояв ІСС й відповідно призначають антибактеріальний засіб, навіть якщо у пацієнта відсутня лихоманка або інші прояви системно-запальної реакції організму [3]. Можливо, тому існують сьогодні такі статистичні дані, що кожна 3-я дитина вже після першої ІСС має її повторний епізод протягом найближчого року життя [4].

Ще донедавна вважали, що профілактичні курси антибіотиків можуть запобігати рецидивній ІСС. Але окрім побоювань щодо резистентності мікроорганізмів, побічних ефектів від лікування, на сьогодні вже доведена відсутність довгострокової користі такої тактики [5, 6]. Крім того, завжди є ризик у дитини із урологічною симптоматикою під час першого звернення за маскою ІСС не розгледіти нейрогенний сечовий міхур, вроджені вади розвитку сечостатевої системи та цілої низки інших станів [7, 8]. Отже, альтернативні методи лікування ІСС, як і більш оптимальні алгоритми діагностики захворювань урологічної сфери у дітей, є гальмівними й знаходяться в стадії активного вивчення [8, 9].

Лікарські рослини широко використовуються під час лікування інфекційних захворювань, і до сьогодні багато хто з авторів довели їхню цінність за допомогою наукових методологій [10]. Хоча механізми, що лежать в основі фармакологічної дії більшості рослинних лікарських засобів, не зовсім зрозумілі, успіх фітотерапії у лікуванні інфекційних захворювань

свідчить, що багато рослин сприятливо впливають при різних бактеріальних, грибкових, вірусних або паразитарних інфекціях [11, 12].

Проблемою емпіричної фітотерапії є труднощі у точному дозуванні вмісту біологічно активних речовин у складі препарату. Завдяки різноманіттю сортів і підвидів у дикій природі, лікарські рослини відрізняються значним біохімічним поліморфізмом, що ускладнює створення рослинних препаратів з постійним і достатнім вмістом ключових біологічно активних речовин, які визначають лікарську цінність рослин. Сучасні методології виділення, очищення і визначення характеристик активних сполук рослин дуже вплинули на розвиток досліджень *in vitro* та *in vivo*, причому цей крок мав вирішальне значення для подальшого застосування у клінічних випробуваннях.

Основними обмеженнями у зціленні за допомогою рослинної медицини ще не так давно були відсутність стандартизації та відтворюваності продуктів рослинного походження [13].

Розвиток технологій вирощування рослинної культури, отримання фіксованого активного фармакологічного інгредієнта та жорсткість контролю якості дозволили передовим виробництвам вивести на ринок фітопрепаратів ефективні і безпечні засоби, стандартизовані за вмістом ключових біологічно активних речовин незалежно від партії і року врожаю. Прикладом такого лікарського засобу є Канефрон® Н – комбінований рослинний засіб німецької компанії Bionogica SE, призначений для лікування та профілактики цілої низки нефроурологічних станів [14]. Майже 80-річний досвід клінічного застосування даного препарату в різних країнах світу, а також безперервне науково-практичне вивчення фармакологічних властивостей засобу підтвердили потужність його терапевтичної активності [15]. На сьогодні препарат виявив полікомпонентність дії у формі наступних ефектів: протизапальний, спазмолітичний, антисептичний, діуретичний, антиадгезивний та нефропротекторний [16].

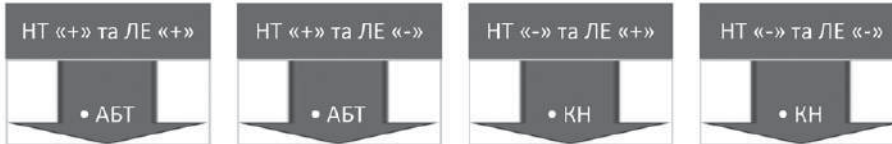
Мета дослідження: вивчення ефективності та безпеки застосування стандартизованого рослинного засобу Канефрон® Н у дітей із урологічною симптоматикою без ознак системного запалення на амбулаторному етапі із можливістю відтерміно-

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

I етап. Оцінка стану пацієнта на 1-у добу за результатами анамнезу та фізичного огляду



II етап. Вибір терапевтичної тактики за результатами дипстик-тесту у 1-у добу



Мінімальний діагностичний комплекс для всіх категорій пацієнтів:

- аналіз сечі та крові клінічні, культуральне дослідження сечі, УЗД нирок та СМ

За необхідності

- консультація суміжних спеціалістів

III етап. Оцінка стану на 3-ю добу

За необхідності

- призначення АБТ

Мінімальний діагностичний комплекс:

- аналіз сечі клінічний (контроль), аналіз крові клінічний, культуральне дослідження сечі, УЗД нирок та СМ, транспорт солей (за необхідністю)

IV етап. Оцінка стану на 7-у добу

Мінімальний діагностичний комплекс:

- аналіз сечі та крові клінічні, культуральне дослідження сечі, УЗД нирок та СМ (контроль), транспорт солей (за необхідністю)

За необхідності

- інші рекомендації

V та VI етапи

Оцінка стану на 30 добу (скарги, наявність клініко - лабораторних ознак захворювання)

- рекомендації за необхідністю

Оцінка стану на 90 добу (скарги, наявність клініко - лабораторних ознак захворювання)

- рекомендації за необхідністю

Мал. 1. Алгоритм спостереження за дитиною із урологічною симптоматикою на амбулаторному етапі

Примітки: НТ – нітритний тест, ЛЕ – лейкоцитарна естераза, АБТ – антибактеріальна терапія, КН – Канефрон® Н, СМ – сечовий міхур.

ваного призначення антибактеріальної терапії (АБТ) у разі клінічної необхідності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клінічне проспективне дослідження проводили протягом 2019 р. серед амбулаторних пацієнтів на консультативному прийомі лікаря-нефролога. У дослідженні взяли участь 50 дітей віком від 12 до 18 років із наявністю характерних урологічних симптомів, виявлених вперше чи повторно, але без будь яких ознак системного запалення організму (відсутність гіпертермії та/ або лейкоцитозу).

Дослідження проведено за інформованою згодою дітей і батьків відповідно до Гельсінської декларації прав людини. Верифікація діагнозів та лікування пацієнтів відбувались згідно з уніфікованим клінічним Протоколом МОЗ України № 627 від 3.11.2008 р. «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом». Відтермінована тактика призначення антибактеріальної терапії зазначеному контингенту хворих була заснована на положеннях національного британського керівництва NICE, 2018 [17].

Етапи спостереження за пацієнтами наведені на мал. 1.

Дипстик-тест проводили шляхом використання тест-смужок Uriscan U 25, Nephro 6 N100 корейського виробника із представленим набором досліджуваних параметрів: кров, білок, нітрити, глюкоза, рН, лейкоцити. Для скринінгового виключення мікробно-запального процесу достатньо визначити наявність нітритів та лейкоцитів у сечі [17].

При бактеріурії нітрити відновлюються в нітрити у результаті життєдіяльності таких грамнегативних мікроорганізмів, як *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Salmonella* і, ймовірно, ентерококів, стафілококів і *Pseudomonas*. Для діагностики бактеріурії досліджується середня порція сечі, зібрана після туалету зовнішніх статевих органів у стерильний посуд, в який занурюють тест-смужку.

Тест специфічний для нітритів – продуктів життєдіяльності бактерій. За наявності 1,0 мг нітритів в 1 л сечі проявляється слабо-рожеве забарвлення тест-зони, яке відповідає 1×10^5 бактерій в 1 мл сечі. Тест оцінювали протягом перших 60 с після контакту діагностичної зони із сечею.

Визначення лейкоцитів у сечі тест-смужкою засновано на ферментативній реакції, що каталізується лейкоцитарною естеразою й створює забарвлення світло-фіолетового кольору. Метод специфічний тільки для нейтрофільних гранулоцитів – виявляє в сечі продукти їхньої розпаду, що містять естерази. Чутливість методу становить 10 нейтрофільних гранулоцитів в 1 мкл нецентрифугованої сечі. Тест оцінювали через 120 с.

Чутливість нітритного тесту становить 69% при високій прогностичній цінності позитивного результату – 90% і високій специфічності – 95%. Тест на визначення лейкоцитарної естерази має діагностичну чутливість 73% з високою прогностичною цінністю позитивного результату – 92% і діагностичною специфічністю – 94% [17].

Пацієнтам із позитивним нітрит-тестом та позитивним результатом обох тестів було призначено АБТ з першого дня лікування. Усім іншим пацієнтам з 1-го дня спостереження було призначено фітопрепарат у монотерапії або у комбінації зі спазмолітиком (Ріабал). Курс терапії було передбачено на 7 днів за умови контролю стану пацієнта, подальшого діагностичного обстеження (див. мал. 1) та призначення АБТ за клінічної необхідності на 3-ю добу спостереження. У якості фітопрепара-

ту був обраний рослинний засіб Канефрон® Н через свій склад – містить висушені компоненти, стандартизовані за вмістом ключових біологічно активних речовин у формі порошку трави золототисячника (*Herba Centaurii*), кореня любистка (*Radix Levistici*), листя розмарину (*Folia Rosmarini*), – та напрацьовану доказовість ефективності та безпеки. Препарат призначали у таблетках у дозі по 2 таблетки на вживання тричі на день, запиваючи достатньою кількістю води, курс – 7 днів.

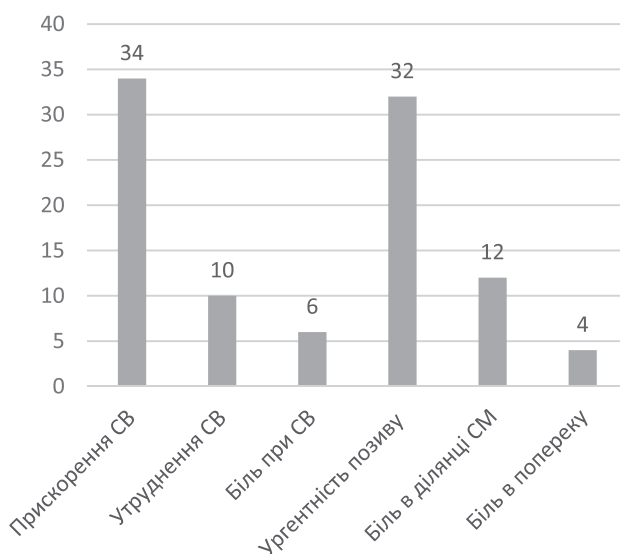
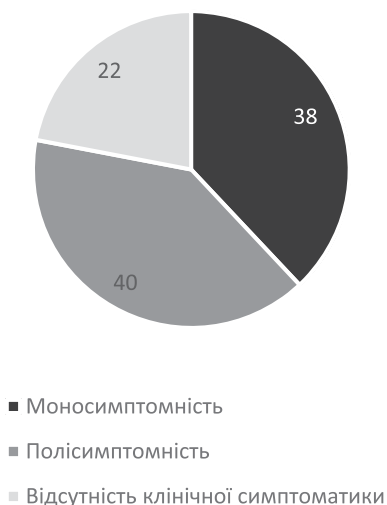
За дизайном дослідження контроль стану пацієнта відбувався в 1, 3, 7-у добу спостереження, а також на 30-у та 90-у добу від старту терапії.

Задля визначення характеру розподілення досліджуваних показників та перевірки нульової гіпотези Н користувалися тестом Пірсона χ^2 із поправкою за критерієм Йетса. Параметри вивчали у вигляді пропорцій із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ) їхнього розподілу. Розрахунок абсолютних та відносних частот ймовірності виробляли методом відношення шансів (OR) із зазначенням стандартної похибки та 95% ДІ. При цьому, якщо $OR > 1$, то фактор має прямий зв'язок з імовірністю події; при $OR < 1$ – фактор має зворотний зв'язок із імовірністю події, при $OR = 1$ – фактор не має впливу на імовірність події. Під час тестування статистичних гіпотез порогове значення для показника значущості встановлено на рівні $\leq 0,05$ [18].

Математичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою наступного програмного забезпечення: продукти Microsoft Excel (Microsoft Office 2013 Professional Plus, ліцензійна угода (EULAID:O15_RTM_VL1_RTM_RU) та STATISTICA 13.0 (StatSoft Inc., серійний № ZZS9990000099100363DEMO-L).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

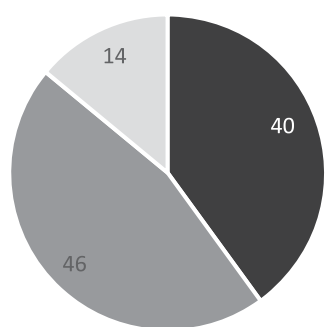
Серед контингенту обстежуваних дівчат було 98% (49/50), хлопців – 2% (1/50). Усі пацієнти мали нормальну температуру тіла, у $22\% \pm 26,36$ (11/50) хворих була відсутня клінічна симптоматика (лише лабораторні зміни), $38\% \pm 17,88$ (19/50) хворих мали лише один клінічний прояв, у $40\% \pm 17,15$ (20/50) – діагностований полісимптомний стан (мал. 2).



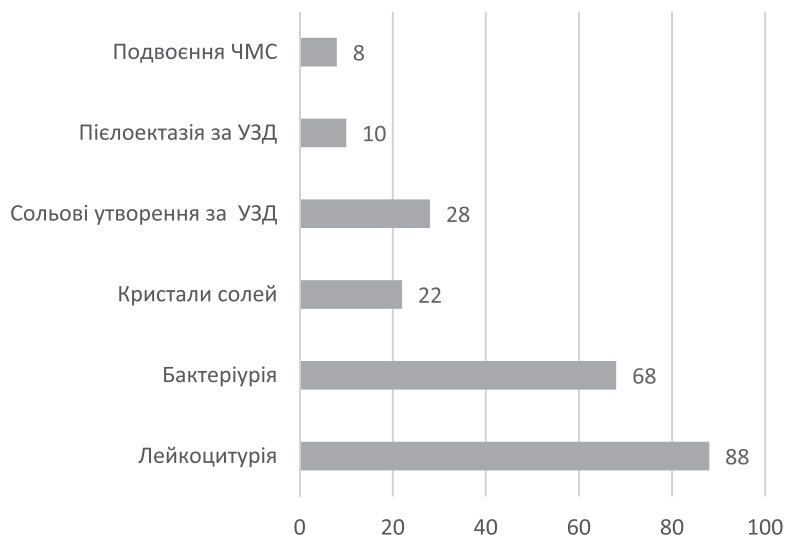
Мал. 2. Клінічна характеристика контингенту обстежуваних
Примітки: СВ – сечовипускання, СМ – сечовий міхур.

Результати дипстик-тесту у пацієнтів із урологічною симптоматикою

Дипстик-тест	п/ абс. число	% ± 95% ДІ
Позитивний нітрит-тест	6/50	12±37,91
Позитивний тест на лейкоцитарну естеразу	38/50	76±7,87
Позитивні обидва тести	3/50	6±55,41
Негативні обидва тести	6/50	12±37,91



- Один лабораторний симптом
- Комбінація симптомів
- Нормальний аналіз сечі



Мал. 3. Лабораторно-інструментальна характеристика контингенту обстежуваних

Примітки: ЧМС – чашково-мискова система, УЗД – ультразвукове дослідження.

Як видно з мал. 2, провідним клінічним синдромом була дизурія – у 76%±7,87 (38/50) випадків, на другому місці – 22%±26,36 (11/50) – больовий синдром. У пацієнтів зі скаргами на розлад сечовипускання частіше було реєстровано його прискорення (полакіурія) – 34% ± 19,51 (17/50) та ургентність – 32% ± 20,41 (16/50).

Скринінг на ІСС за допомогою тест-смужки для сечі, або шуп (в англомовній літературі), – це основний діагностичний інструмент, який використовується для визначення патологічних змін у сечі пацієнта під час аналізу свіжого зразка сечі в амбулаторних умовах.

Розподіл пацієнтів за результатами визначення нітритного тесту та тесту на лейкоцитарну естеразу наведено у табл. 1.

Отже, серед пацієнтів дослідження у 12% ± 37,91 (6/50) виявили позитивний нітритний тест, із яких половина (3/50) продемонстрували позитивний результат за обома тестами й потребували АБТ вже на цьому етапі захворювання. Інша численна когорта пацієнтів – 88% ± 5,17 (44/50) – на I етапі (1-а доба спостереження) не мали показань до АБТ, а потребували дообстеження за наведеним алгоритмом (див. мал. 1) та фітотерапії Канефроном Н у монотерапії або в комбінації із селективним спазмолітиком за наявності дизурії. Причому кількість пацієнтів із позитивним тестом на лейкоцитарну естеразу становила 76%±7,87% (38/50), кількість пацієнтів із негативним результатом на нітритах та лейкоцитах – 12% ± 37,9 (16/50).

Наступним етапом стало лабораторне обстеження пацієнтів із дослідженням клінічного аналізу крові та сечі. У нашій роботі всі пацієнти підтвердили відсутність лейкоцитозу та інших ознак гуморальної активності крові.

Результати лабораторного аналізу показників сечі наведено на мал. 3.

Як видно з мал. 3, у більшості пацієнтів була присутня лейкоцитурія – 88% ± 5,17 (44/50), бактеріурію виявлено у 68%±9,6% (34/50) хворих, кристалурію – у кожного п'ятого – 22% ± 26,36 (11/50). Пацієнтів із нормальним аналізом сечі було 14% ± 34,7 (7/50), із показником УЗД без відхилень – 54% ± 12,92 (27/50).

Отже, на 3-ю добу спостереження усі пацієнти мали клінічний діагноз за нозологією – їхній розподіл представлений у табл. 2.

За даними табл. 2 видно, що переважна більшість пацієнтів із представленою клініко-лабораторною симптоматикою мали нейрогенний розлад сечового міхура – 30% ± 21,39 (15/50), на другому місці за частотою був гострий цистит – 24% ± 24,91 (12/50), частка дизметаболічної нефропатії становила 20% ± 28 (10/50). Переважна більшість пацієнтів мали коморбідні стани з боку сечовидільної системи – 74% ± 8,3 (37/50), серед яких превалювали кристалурії – 22%±26,36 (11/50). Серед пацієнтів рекурентний перебіг ІСС мали 32% ± 20,41 (16/50).

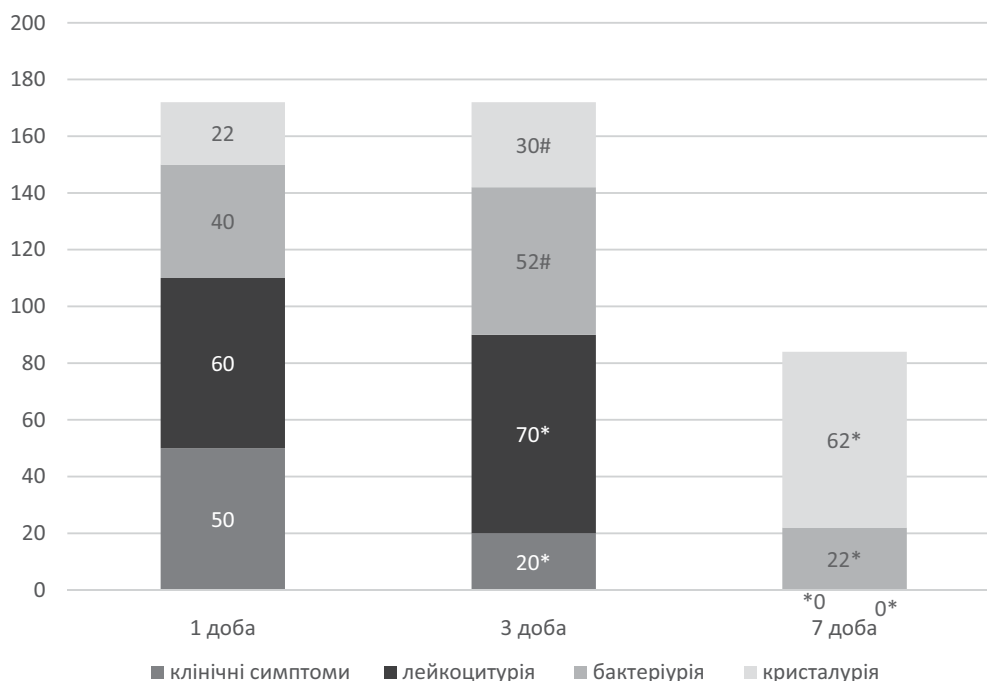
Отже, більша частина пацієнтів – 88% (44/50) – з 1-го дня спостереження отримувала у комплексі терапії не АБП, а рослинний засіб Канефрон® Н. Серед них 18% ± 31,7 (8/44) пацієнтів у найближчі два дні за динамікою перебігу захворювання було прийнято рішення призначити АБТ. Інша когорта пацієнтів, яка становила 72% (36/50) від загальної вибірки, продовжувала курс терапії фітопрепаратом.

Клініко-лабораторні дані динамічного спостереження за ефективністю лікування цих пацієнтів протягом 7 діб наведено на мал. 4, 5.

Як продемонстровано на мал. 4, вже на 3-ю добу терапії 30% пацієнтів позбавились клінічної симптоматики, у 18% пацієнтів зникла лейкоцитурія (p<0,05). На 7-у добу тера-

Розподіл хворих із урологічною симптоматикою за нозологією

Нозологія	п/абс. число	% ± 95% ДІ
Основний діагноз		
Гострий цистит	12/50	24 ± 24,91
Інфекція сечової системи	6/50	12 ± 37,91
Хронічний цистит, загострення	7/50	14 ± 34,7
Дизметаболічна нефропатія	10/50	20 ± 28
Нейрогенний сечовий міхур	15/50	30 ± 21,39
Супутній діагноз		
Подвоєння мискової системи нирки	4/50	8 ± 47,48
Нейрогенний сечовий міхур	3/50	6 ± 55,41
Пієлоектазія одностороння	5/50	10 ± 42
Везикоуретральний рефлюкс	1/50	2 ± 98
Дизметаболічна нефропатія	4/50	8 ± 32,08
Енурез	2/50	4 ± 47,48
Кристалурія	11/50	22 ± 26,36
Хронічний пієлонефрит у стадії ремісії	5/50	10 ± 42
Хронічний гломерулонефрит у стадії ремісії	5/50	10 ± 42
Рекурентна інфекція сечової системи у анамнезі	16/50	32 ± 20,41
Без коморбідних станів	13/50	26 ± 23,62



Мал. 4. Динаміка клініко-лабораторних параметрів у дітей із урологічною симптоматикою протягом 7 днів терапії Канефроном Н

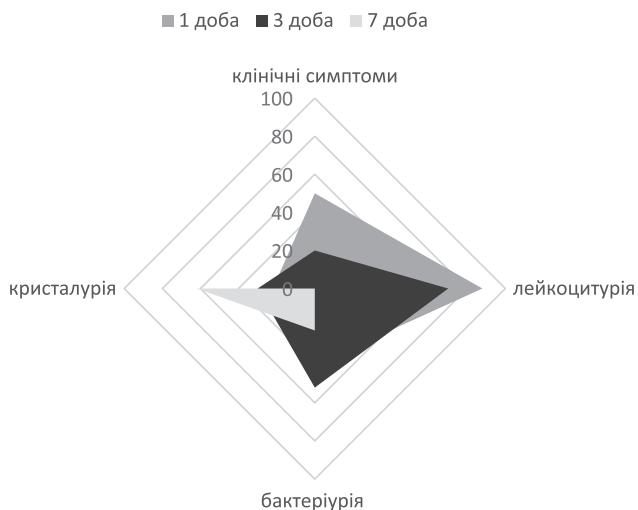
Примітки: р – статистична значущість за критерієм χ^2 Пірсона з поправкою Йетса порівняно з 1-ю добою спостереження, * – $p < 0,05$, # – $p > 0,05$.

пії у 100% пацієнтів були відсутні клінічні прояви захворювання та лейкоцитурія ($p < 0,001$). Кількість пацієнтів із бактеріурією зменшилась майже вдвічі – з 40% до 22%, натомість збільшилась кількість пацієнтів із кристалурією майже у 3 рази (з 22% до 62%; $p < 0,001$) порівняно з 1-м днем спостереження.

Графічне зображення на мал. 5 відтворює загальну уяву клініко-лабораторного стану пацієнта на трьох етапах спостереження:

1-а доба, 3-а та 7-а й чітко демонструє відновлення самопочуття пацієнта із урологічною симптоматикою вже на 7-у добу терапії Канефроном Н.

Катамнез спостереження становив 90 днів для 100% пацієнтів. Він дозволив визначити, що протягом найближчих 3 місяців лише в одній дитині з групи пацієнтів, що отримали у якості базової терапії Канефрон® Н, було відтворення урологічної симптоматики у формі ІСС, що становило $2,8\% \pm 31,7$ (1/36).



Мал. 5. Динаміка площини клініко-лабораторних проявів захворювання протягом курсу терапії препаратом Канефрон® Н

Оцінка імовірності розвитку ІСС у найближчі 3 міс після застосованого режиму терапії за методом відношення шансів становила $OR=0,001 \pm 1,434$ при 95% ДІ [0,000; 0,014], $p < 0,05$. Імовірність необхідності заміни фітотерапії на користь АБП становила $OR=0,049 \pm 0,553$, [0,017; 0,146]; $p < 0,05$.

Отримані результати відповідають сучасним уявленням стосовно того, що на амбулаторному прийомі існує висока ймовірність гіпердіагностики ІСС та невірної вибраної терапевтичної тактики у формі необґрунтованого призначення АБТ дитині із урологічною симптоматикою [2, 5].

У нашому дослідженні кожна друга дитина мала причину урологічного розладу неінфекційного походження, а саме: нейрогенний сечовий міхур – у $30\% \pm 21,39$ (15/50) та дизметаболічну нефропатію – у $20\% \pm 28$ (10/50) пацієнтів. Серед дітей із проявами неускладненої ІСС $44\% \pm 22,57$ (11/25) пацієнтів було виключено залученням до терапії препарату рослинного походження Канефрон® Н. Тобто із загальної кількості дітей із урологічною симптоматикою, що були без ознак системного запалення у нашому дослідженні, 72% отримували фітотерапію без використання АБП і продемонстрували клініко-лабораторне одужання вже наприкінці 1-го тижня терапії.

Слід зазначити, що серед пацієнтів спостереження $74\% \pm 8,3$ (37/50) мали коморбідні стани з боку органів сечової системи, серед яких у тому числі і серйозні хронічні захворювання, а саме:

- хронічний пієлонефрит та хронічний гломерулонефрит у стадії ремісії,
- вади розвитку (пієлоектазія, подвоєння ЧМС),
- везикоуретральний рефлюкс,
- енурез,
- рекурентна ІСС.

Серед пацієнтів, що отримували фітотерапію і продемонстрували позитивний результат, кількість пацієнтів із коморбідними станами становила $64\% \pm 12,45$ (23/36).

Комбінація препарату Канефрон® Н та селективного спазмолітика виявила досить потужну дію, оскільки вже на 3-ю добу лікування кількість пацієнтів зі спастичними, больовими та дизуричними проявами скоротилась вдвічі, а на 7-у добу 100% пацієнтів не висловлювали скарг подібного характеру.

Поширеним лабораторним синдромом у наших пацієнтів була лейкоцитурія – $88\% \pm 5,17$ (44/50), яка у $68\% \pm 9,6$ (34/50) випадків мала бактеріальне підтвердження. Та незважаючи на це вже на 3-ю добу терапії Канефрон Н кількість

пацієнтів із лейкоцитурією зменшилась до 70%, а на 7-у добу всі 100% пацієнтів продемонстрували аналіз сечі без підвищеного вмісту лейкоцитів.

Цікавим фактом виявилась елімінація мікробних збудників на тлі фітотерапії. Так, рівень бактеріурії до початку терапії становив $40\% \pm 11,86$ (18/44), а на 7-й день терапії – $22\% \pm 30,99$ (8/36). Це є очевидним фактом сприятливого впливу рослинного препарату Канефрон® Н на сануючі властивості сечі та водночас на становлення уробіому.

Очікуваним для нас стало збільшення кількості пацієнтів із кристалурією на тлі терапії Канефроном Н, оскільки його кристалоуретичні та кристалолітичні властивості було продемонстровано у попередніх дослідженнях [15–17]. Однак нами зроблено акцент на тому, що пацієнти із кристалуріями та дизметаболічною нефропатією потребують більш тривалих курсів терапії цим фітопрепаратом під контролем показників транспорту солей та УЗД. Побічних ефектів у наших пацієнтів унаслідок застосування препарату Канефрон® Н та його комбінації зі спазмолітиком зареєстровано не було.

Певна кількість пацієнтів – $18\% \pm 17,96$ (8/44) у даному дослідженні потребувала призначення АБТ на 3-ю добу спостереження через погіршення стану – підвищення температури тіла та посилення дизурії. Розрахунок імовірності таких ситуацій серед зазначеного контингенту пацієнтів відповідає низькому ризику – $OR=0,049 \pm 0,553$, [0,017; 0,146]; $p < 0,05$. Ще один прогностичний показник виявив сприятливі тенденції щодо застосування препарату Канефрон® Н – це відсутність повторної ІСС у більшості пацієнтів протягом найближчих 3 міс ($OR=0,001 \pm 1,434$ при 95% ДІ [0,000; 0,014]; $p < 0,05$).

Отже, отримані статистичні показники свідчили про доцільність використання альтернативного антибіотику методу лікування для більшості пацієнтів із урологічною симптоматикою (без ознак системного запалення) – курс терапії із фітопрепаратом Канефрон® Н. Навіть його 7-денний курс виявив високий рівень ефективності і безпеки із майже відсутнім ризиком відновлення симптомів захворювання у найближчий час.

Застосування тактики відтермінованого призначення АБП на амбулаторному етапі набуває ще більшої доказовості успіху за умови проведення скринінгової діагностики аналізу сечі шляхом використання дипстик-тесту [17]. У нашому дослідженні вже у перший день огляду дітей із урогенітальними проявами без температурної реакції у $12\% \pm 37,91$ (6/50) випадків була виявлена необхідність у застосуванні АБТ за результатами позитивного нітрит-тесту.

Отже, запропонована нами тактика відтермінованого призначення АБТ дитині із урологічною симптоматикою та/або неускладненою ІСС без ознак системного запалення організму разом зі скринінговою діагностикою сечі шляхом використання дипстик-тесту є виправданою. Вона сприятиме скороченню застосування антибіотиків та кількості пов'язаних з ними ускладнень. Опрацьована нами методологія виявила безпеку й ефективність серед дітей жіночої статі та у віковій категорії 12–18 років. Але ми розуміємо перспективу та необхідність подібних досліджень також і у дітей інших стратифікованих груп.

ВИСНОВКИ

1. Фітотерапія препаратом Канефрон® Н довела свою ефективність і безпеку у якості альтернативного рішення щодо антибактеріального призначення амбулаторному пацієнтові із урогенітальною симптоматикою без ознак системної запальної реакції.

2. У $97 \pm 2,8\%$ (35/36) випадків підтверджено клініко-лабораторну ефективність рослинного засобу Канефрон® Н.

3. На 7-у добу терапії 100% пацієнтів ($p < 0,05$) продемонстрували регрес дизурії, больового синдрому та лейкоцитурії.

4. Констатовано скорочення кількості пацієнтів із бактеріурією в 1,8 разу ($40\% \pm 20,77$ (14/36) vs $22\% \pm 30,99$ (8/36); $p < 0,05$).

5. Потужна кристалолітична дія препарату відзначена у ранні терміни терапії (рівень кристалурії до терапії та на 7-й день терапії виріс у 2,8 разу; $p < 0,05$) і потребувала подовження застосування препарату Канефрон® Н під контролем показників транспорту солей та УЗД.

6. Імовірність у необхідності відтермінованого залучення до фітотерапії АБП була низькою та становила $OR = 0,049 \pm 0,553$, [0,017; 0,146]; $p < 0,05$.

7. Імовірність повторної ІСС найближчі 3 міс після 7-денного курсу препаратом Канефрон® Н була мінімальною й становила $OR = 0,001 \pm 1,434$ при 95% ДІ [0,000; 0,014]; $p < 0,05$.

8. Тактика відтермінованого призначення АБТ під прикриттям рослинного засобу Канефрон® Н є виправданою для дівчат віком 12–18 років за умови стратифікації пацієнта

шляхом проведення динстик-тесту сечі на вміст нітритів та лейкоцитів.

Конфлікт інтересів не заявлений.

Робота виконана у рамках НДР кафедри нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика «Удосконалити та розробити методи лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок», 0114U002216, термін виконання 2013–2018 рр. та «Вивчення впливу гіпоурикемічної терапії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та обґрунтування оптимальної терапії», термін виконання – 2019–2023 рр.

Автор висловлює подяку завідувачці дитячим нефрологічним відділенням ДМКЛ № 1, м. Київ, Мордовець Єлизаветі Михайлівні та лікарям відділення: Тихоненко Наталії Олександрівні, Гороховській Тетяні Олександрівні, Виноградівій Тетяні Миколаївні та Маркотенко Ользі Олегівні за допомогу в обстеженні та курації пацієнтів.

Сведения об авторе

Будник Татьяна Васильевна – Кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 699-02-21. E-mail: budniktania8@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3956-3903>

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Jackson E. C. Urinary tract infections in children: knowledge updates and a salute to the future [Електронний ресурс] / E. C. Jackson // Pediatrics in Review. – 2015. – Vol. 36. doi: 10.1542/pir.36-4-153.
- Finucane TE. «Urinary Tract Infection» – Requiem for a Heavyweight. J Am Geriatr Soc, 2017 Aug 65(8): 1650-1655.
- Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. Pharm Ther. 2015;40:277–283. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Tandogdu Z, Cek M, Wagenlehner F, Naber K, Tenke P, van Ostrum E, Johansen TB. Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. World J Urol. 2014;32:791–801. [PubMed] [Google Scholar]
- Antibiotic prophylaxis for urinary tract infection-related renal scarring: a systematic review [Електронний ресурс]/ I. K. Hewitt, M. Pennesi, W. Morello [et al.].// Pediatrics. – 2017. – Vol. 139. doi: 10.1542/peds.20163145.
- EAU Guidelines Edn presented at the EAU Annual Congress Copenhagen. 2018 ISBN 978-94-92671-01-1 <http://www.uroweb.org/guideline/urological-infections/> [Google Scholar]
- Bleidorn J, Hummers-Pradier E, Schmiemann G, Wiese B, Gagyor I. Recurrent urinary tract infections and complications after symptomatic versus antibiotic treatment: follow-up of a randomised controlled trial. Ger Med Sci. 2016;14 Doc01. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. Genome Med. 2016;8:39. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Wullt B, Svanborg C. Deliberate establishment of asymptomatic bacteriuria - a novel strategy to prevent recurrent UTI. Pathogens. 2016;5:52. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Naber K, Steindl H, Abramov-Sommariva D, Eskoetter H. Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women - a pilot study. Planta Med. 2013;79:PB1. [Google Scholar]
- Kronenberg A, Butikofer L, Odutayo A, Muhlemann K, da Costa BR, Battaglia M, Meli DN, Frey P, Limacher A, Reichenbach S, Juni P. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. BMJ. 2017;359:j4784. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Stange R, Schneider B, Albrecht U, Mueller V, Schnitker J, Michalsen A. Results of a randomized, prospective, double-dummy, double-blind trial to compare efficacy and safety of a herbal combination containing Tropaeoli majoris herba and Armoraciae rusticanae radix with co-trimoxazole in patients with acute and uncomplicated cystitis. Res Rep Urol. 2017;9:43–50. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Loew D, Dieter D, Habs M, Klimm HD, Trunzler G. Erkrankungen der ableitenden Harnwege. Phytopharmaka Report: Rationale Therapie mit pflanzlichen Arzneimitteln. In: Loew D, Habs M, Klimm H-D, Trunzler G, editors. Heidelberg: Steinkopff-Verlag Heidelberg; 2013. [Google Scholar]
- Nausch B, Koeberle A, Werz O, Ammendola A, Künstle G. 262 Canephron® N reduces pain in experimental cystitis and prostatitis putatively by inhibition of PGE2 production. European Urology Supplements. 2016;15:e262. [Google Scholar]
- Künstle G, Brenneis C, Pergola C, Werz O, Haunschild J. Anti-inflammatory effects of Canephron® N and effectiveness in a model of interstitial cystitis. Urologe. 2013;52(suppl 1):e97. [Google Scholar]
- Brenneis C, Künstle G, Haunschild J. Spasmolytic Activity of Canephron® N on the Contractility of Rate and Human Isolated Urinary Bladder: 13th International Congress of the Society for Ethnopharmacology. 2nd to 6th September 2012, Graz, Austria [Google Scholar]
- NICE Resource impact report: Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management (CG54): National Institute for Health and Care Excellence; 2018.
- Martin Bland An introduction to medical statistics: Oxford University Press, 4th edition. 2015; 464 pp. ISBN 978-0-19-958992-0

Статья поступила в редакцию 13.03.2020

УДК 618.14-003.217:618.173

Оптимізація методів профілактики накопичення внутрішньоматкової рідини у жінок у постменопаузальний період

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

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

У статті представлені особливості видового складу мікрофлори піхви у жінок постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною та методика профілактики рецидиву накопичення внутрішньоматкової рідини.

Мета дослідження: підвищення ефективності профілактики накопичення внутрішньоматкової рідини у жінок у постменопаузальний період. **Матеріали та методи.** Було обстежено 67 жінок у постменопаузальний період з внутрішньоматковою рідиною, яких розподілили на дві статистично рівнозначні групи. У I групі проводили двоетапне лікування, що включало етіотропну терапію та застосування вагінальних капсул з проместрином. У II групі проводили лише етіотропне лікування.

Результати. Оцінювання ефективності лікування проводили за допомогою динамічного ультразвукового моніторингу органів малого таза. У пацієнок I групи жодного рецидиву накопичення внутрішньоматкової рідини за даними ультразвукового дослідження не виявлено. У пацієнок II групи виявлено 51,7% випадків рецидивів накопичення внутрішньоматкової рідини.

Заключення. Призначення запропонованого етапного лікування із застосуванням проместрину сприяє відновленню та регенерації слизової оболонки піхви завдяки відновленню балансу вагінальної мікрофлори та підтриманню фізіологічного рівня рН піхвового вмісту, що також забезпечує профілактику накопичення внутрішньоматкової рідини у жінок у постменопаузальний період.

Ключові слова: постменопаузальний період, внутрішньоматкова рідина, проместрин.

Optimization of methods for preventing intrauterine fluid accumulation in postmenopausal women

V.A. Benyuk, A.V. Kuzmina, T.V. Kovaliuk

The article presents the features of the specific composition of the vaginal microflora in postmenopausal women with intrauterine fluid and methods for preventing recurrence of intrauterine fluid accumulation.

The objective: is to increase the effectiveness of prevention of intrauterine fluid accumulation in postmenopausal women.

Materials and methods. We examined 67 postmenopausal women with intrauterine fluid, who made up two statistically equivalent groups. In the first group, two-stage treatment was performed, including etiotropic treatment and the use of vaginal capsules with promestrin. In group II, only etiotropic treatment was performed.

Results. The effectiveness of treatment was evaluated using dynamic ultrasound monitoring of pelvic organs. There was no recurrence of intrauterine fluid accumulation in group I patients according to ultrasound data. In group II patients, 51.7% of cases of recurrent accumulation of intrauterine fluid were detected.

Conclusions. The proposed step-by-step treatment with promestrin helps restore and regenerate the vaginal mucosa by restoring the balance of the vaginal microflora and maintaining the physiological pH level of the vaginal contents, which also provides prevention of the accumulation of intrauterine fluid in postmenopausal women.

Key words: postmenopausal period, endometrial fluid, promestrin.

Оптимизация методов профилактики накопления внутриматочной жидкости у женщин в постменопаузальный период

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

В статье представлены особенности видового состава микрофлоры влагалища у женщин постменопаузального возраста с внутриматочной жидкостью и методика профилактики рецидива накопления внутриматочной жидкости.

Цель исследования: повышение эффективности профилактики накопления внутриматочной жидкости у женщин в постменопаузальный период.

Материалы и методы. Было обследовано 67 женщин в постменопаузальный период с внутриматочной жидкостью, которых распределили на две статистически равнозначные группы. В I группе проводили двухэтапное лечение, включающее этиотропную терапию и применение вагинальных капсул с проместрином. Во II группе проводили только этиотропное лечение.

Результаты. Оценку эффективности лечения проводили с помощью динамического ультразвукового мониторинга органов малого таза. У пациенток I группы рецидива накопления внутриматочной жидкости по данным ультразвукового исследования не выявлено. У пациенток II группы выявлено 51,7% случаев рецидивов накопления внутриматочной жидкости.

Заключение. Назначение предложенного этапного лечения с применением проместрина способствует восстановлению и регенерации слизистой оболочки влагалища благодаря восстановлению баланса вагинальной микрофлоры и поддержанию физиологического уровня рН вагинального содержимого, что также обеспечивает профилактику накопления внутриматочной жидкости у женщин в постменопаузальный период.

Ключевые слова: постменопаузальный период, внутриматочная жидкость, проместрин.

У всіх жінок у постменопаузальний період виключається репродуктивна функція яєчників, що призводить до зниження синтезу статевих гормонів. Це, у свою чергу, призводить до певного каскаду змін, які відбуваються і в жіночій статевій системі [6].

За характером змін гормонального стану організму жінки виділяють чотири фази постменопаузального періоду:

- I фаза – гіполотеїнова, коли ще зберігається овуляція, але вже відзначається недостатня функція жовтого тіла.

Індекс стану піхви у жінок у постменопаузальний період

Індекс стану піхви	Еластичність стінки піхви	Транссудат	pH	Стан стінки піхви	Вологість епітелію
1 бал – крайній ступінь атрофії	Відсутня	Відсутній	Більше 6,1	Петехії, кровоточивість	Виражена сухість, поверхня з ознаками запалення
2 бали – виражена атрофія	Слабка	Мізерний, поверхневий, жовтий	5,6–6	Кровоточивість під час контакту	Виражена сухість, поверхня без ознак запалення
3 бали – помірна атрофія	Середня	Поверхневий, білий	5,1–5,5	Кровоточивість під час зішкрібання	Мінімальна
4 бали – незначна атрофія	Хороша	Помірний, білий	4,7–5	Тонкий епітелій	Помірна
5 балів – норма	Відмінна	Достатній, білий	Менше 4,6	Нормальний епітелій	Нормальна

- II фаза – гіперфолікулярна: відбуваються ановуляторні менструальні цикли з підвищеною продукцією естрогенів.
- III фаза – гіпергонадотропна: відбувається зменшення кількості та зниження чутливості естрогенчутливих рецепторів, також фолікули втрачають здатність дозрівати та рано атрофуються; також відбувається зменшення продукції естрогенів та посилення вироблення гонадотропних гормонів.
- IV фаза – афолікулярна: відбувається повне припинення функції яєчників, що призводить до мінімального рівня естрогенів та гонадотропнів [3].

Дефіцит статевих гормонів, а саме – естрогеновий дефіцит, що виникає у постменопаузальний період, – основна причина атрофічних процесів в естрогензалежних структурах піхви [5].

Дефіцит естрогенів припиняє мітотичну активність парабазального епітелію, а отже, і трансформацію вагінального епітелію. У результаті цього з вагінального біотопа зникає глікоген та частково зменшується кількість лактобацил або вони повністю відсутні, що призводить до виникнення інфекційних захворювань піхви та розвитку висхідної урологічної інфекції [2].

Естрогеновий дефіцит у постменопаузальний період супроводжується зниженням кровообігу у піхві до рівня різного ступеня ішемії. Діаметр артерій піхви та кількість дрібних судин зменшуються, їхні стінки стоншуються, що разом з атрофією епітелію є причиною зміни кольору вагінальної стінки та зниження трансудатії. Саме це призводить до розвитку найчастіших симптомів атрофічного вагініту у постменопаузальний період: сухості, свербежу, печіння у піхві, диспареунії [4].

Мета дослідження: підвищення ефективності профілактики накопичення внутрішньоматкової рідини у жінок у постменопаузальний період.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставлених завдань було проведено проспективне дослідження, у результаті якого відібрано 67 жінок постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною. Діагноз встановлювався шляхом проведення ультразвукового дослідження органів малого таза.

Критерії включення: жінки постменопаузального віку з наявною внутрішньоматковою рідиною, виявленою шляхом трансвагінального УЗД.

Критерії виключення:

- пацієнтки, у яких неможливо отримати аспірат з порожнини матки для ПГД;
- пацієнтки з кровомазанням у період менопаузи;
- пацієнтки із серцево-судинними захворюваннями у стадії декомпенсації або із серцевою недостатністю;

- пацієнтки з цукровим діабетом в стадії декомпенсації; пацієнтки зі злоякісними новоутвореннями;
- пацієнтки, які проходили курс терапії онкологічних процесів грудних залоз і вживали препарати антиестрогенової групи;
- пацієнтки з алкогольною та ніотиною залежністю;
- пацієнтки з патологією печінки у стадії декомпенсації;
- пацієнтки з когнітивними порушеннями;
- пацієнтки з патологією щитоподібної залози у стадії декомпенсації;
- пацієнтки з різними формами туберкульозу;
- пацієнтки з патологією інших органів та систем у стадії декомпенсації, які могли б вплинути на результат дослідження.

Під час обстеження пацієнтів аналізували дані анамнезу, при цьому звертали увагу на особливості менструальної і репродуктивної функцій, результати попередніх вагітностей, ускладнення абортів, пологів та післяпологового періоду, перебіг періоду перерви та постменопаузи. Вивчали наявність в анамнезі інфекційних, соматичних, ендокринних та гінекологічних захворювань.

Проводили бактеріологічне та цитологічне дослідження вмісту піхви. Вивчення мікробіоценозу піхви включало виявлення видового та кількісного складу мікрофлори. Дослідження проводили за загальноприйнятою методикою з використанням елективних та диференційно-діагностичних середовищ (з анаеробною технологією). Для вирощування грибів роду *Candida* використовували поживне середовище Сабуро. Виділені мікроорганізми ідентифікували за родом та видом і кількісно виявляли їхнє співвідношення у досліджуваному матеріалі, а також визначали чутливість до антибактеріальних препаратів [1].

Проводили визначення pH вмісту піхви.

Для діагностики вираженості атрофічних процесів у піхві розраховували індекс стану піхви (табл. 1).

Після обстеження пацієнтки постменопаузального віку були розподілені на дві статистично зіставні групи для проведення основного комплексного етапу лікування.

У I групі було проведено двоетапне комплексне лікування.

На першому етапі – етіотропне лікування з урахуванням виду збудника за результатами мікробіологічного дослідження.

На другому етапі, після контрольного мікробіологічного дослідження, що виключало визначення наявності патогенної мікрофлори, використовували вагінальні капсули, до складу яких входив проместрин (синтетичний естрогеноподібний засіб для місцевого застосування, який при інтравагінальному введенні не чинить системного впливу). Препарат застосовували 1 раз на добу протягом 10 днів інтравагінально, потім 2 рази на тиждень протягом двох тижнів, потім 1 раз на тиждень протягом трьох місяців.

Склад мікрофлори піхви при різних станах її мікроекології у жінок з внутрішньоматковою рідиною у постменопаузальний період

Мікроорганізм	Атрофічний вагініт, n=35			Бактеріальний вагіноз, n=26			Нормоценоз, n=6		
	Частота виявлення		Кількість, Lg КУО / мл	Частота виявлення		Кількість, Lg КУО / мл	Частота виявлення		Кількість, Lg КУО / мл
	Абс. число	%		Абс. число	%		Абс. число	%	
<i>Lactobacillus spp.</i>	7	20,1	<3-4	6	23,1	6	6	100*	5-7
<i>Staphylococcus spp.</i>	15	42,8*	<3-5	5	19,2	7	2	33,3	3-5
<i>Corynebacterium spp.</i>	-	-	-	7	26,9	7	1	16,6	3-5
<i>Bacteroides spp.</i>	5	14,2	<3	6	23,1	8	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	8	22,8	3-5	6	23,1	6	2	33,3	<3-5
<i>Enterococcus</i>	7	20,1	3-6	12	46,1*	7	1	16,6	4-6
<i>Streptococcus spp.</i>	11	31,4	3-6	7	26,9	9	1	16,6	<3
<i>Klebsiella spp.</i>	1	2,8	3-4	4	15,3	5	-	-	
<i>Enterobacter spp.</i>	1	2,8	3-4	3	11,5		-	-	
<i>Gardnerella vaginalis</i>	-	-	-	8	30,7*	8	-	-	
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	-	4	15,3	7	-	-	
<i>Candida spp.</i>	7	20,1*	3-6	5	19,2*	6	-	-	
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	1	2,8	3-4	6	23,1*	6	-	-	
<i>Fusobacterium</i>	10	28,5*	<3	-	-	-	-	-	
Росту немає	3	8,5	-	-	-	-	2	33,3	-

Примітка. * – $p < 0,05$. Представлені достовірні відмінності між порівнюваними величинами.

У II групі був проведений неповний курс лікування, що включав лише перший етап етіотропного лікування. Другий етап був відсутній.

У процесі лікування для оцінювання ефективності та безпечності проведеної терапії вивчали клінічні симптоми, а також виконували рН-метрію вмісту піхви та динамічне ультразвукове дослідження органів малого таза.

Статистичне оброблення даних проводили за стандартними методами варіаційної статистики. Достовірність кількісних відмінностей між досліджуваними методами визначали за допомогою параметричного t-критерію Стьюдента. Вірогідним вважали загальноприйняте у медичних дослідженнях значення $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проспективного дослідження встановлено, що жінки у постменопаузальний період з внутрішньоматковою рідиною були віком від 55 до 78 років (середній вік становив $64,8 \pm 5,2$ року). Тривалість періоду постменопаузи коливалась від 7 до 25 років (середня тривалість менопаузи становила $13,8 \pm 2,9$ року).

У результаті проведеного мікробіологічного дослідження мікрофлори та аналізу характеру епітелію піхви жінки постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною були розподілені на три групи залежно від мікроекології піхви (табл. 2):

- пацієнтки з атрофічним вагінітом – 35 (52,2%) жінок,
- пацієнтки, у яких діагностований бактеріальний вагіноз, – 26 (38,8%) жінок,
- пацієнтки з умовним нормоценозом – 6 (8,9%) жінок.

Так, у жінок постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною та атрофічним вагінітом найбільш часто виявляли *Staphylococcus spp.* (42,8%), при цьому загальна мікробна забрудненість не перевищувала 6 Lg КУО/мл піхвового вмісту.

Бактеріальний вагіноз спостерігався у 26 (38,8%) жінок постменопаузального віку. Достовірно виражені зміни біоценозу піхви фіксували у кількісному співвідношенні різних

груп мікроорганізмів. У найменшу групу увійшли жінки постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною та умовним нормоценозом – 6 (8,95%) осіб. Збільшення кількості факультативно-анаеробних мікроорганізмів спостерігалось у всіх обстежених жінок. Ступінь забруднення піхвового вмісту умовно-патогенною мікрофлорою (УПМ) коливався від 3 до 6 Lg КУО/мл.

Отримані дані дозволяють припустити, що у період постменопаузи через прогресуючий дефіцит естрогенів неспецифічна резистентність піхвового біотопа істотно знижується. Це означає, що нижні відділи уrogenітального тракту стають вразливими до колонізації УМП та розвитку запальних процесів.

Для проведення основного комплексного етапу лікування 67 обстежених жінок постменопаузального віку були розділені на дві статистично рівнозначні групи

У I групі проведено комплексне поетапне лікування. На першому етапі лікування жінкам постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною з урахуванням результатів мікробіологічного дослідження застосовували етіотропні препарати (орнідазол 500 мг 2 рази на добу протягом 7 днів у поєднанні з офлоксацином 200 мг 2 рази на день протягом 7–10 днів, флюконазол 150 мг 1 раз на добу протягом 7–10 днів). За неможливості виявити етіологічний фактор застосовували емпіричну антимікробну терапію. При цьому вона повинна була забезпечувати елімінацію широкого спектра можливих умовно-патогенних мікроорганізмів. Одночасно призначали нестероїдні протизапальні препарати з групи похідних фенілоцтової кислоти у формі свічок: 100 мг 1 раз на добу протягом 10 днів *per rectum*. Місцево: вагінальні капсули (до складу яких входять неоміцину сульфат, поліміксину В сульфат, ністатин) – по 1 свічці 1 раз на добу протягом 12 днів.

Передбачуване в ході антибактеріальної терапії подальше зниження частоти та інтенсивності колонізації молочнокислими бактеріями досліджуваного біотопа диктувало необхідність включення у комплексну терапію пробіотичних препаратів (до складу яких входили *Lactobacillus helveticus* та молочна кислота): 40 крапель 3 рази на добу протягом 14 днів.

Зміни показників рН та індексу стану піхви у пацієнток постменопаузального віку з внутрішньоматковою рідиною у процесі лікування

Термін	I група		II група	
	рН	Індекс стану піхви	рН	Індекс стану піхви
До лікування	5,5–6,0	2-3	5,5–6,0	2–3
Через 1 міс	5,0–5,5	3	5,1–5,5	3
Через 3 міс	4,7–5,0*	4*	5,5–6,0	3
Через 6 міс	3,5–4,5**	5**	5,5–6,0	3

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$. Представлені достовірні відмінності між порівнюваними величинами.

На другому етапі пацієнтки I групи отримували вагінальні капсули, до складу яких входив проместрин, за зазначеною вище схемою.

Так, за даними ультразвукового дослідження пацієнтки I групи, що отримали повний двоетапний курс лікування, через місяць спостереження мали повне спорожнення порожнини матки у 81,3% випадків та зменшення передньозаднього розміру матки – у 23,7% випадків. Після другого етапу лікування у цих жінок фіксували повне спорожнення порожнини матки у 92,5% випадків і в 11,7% пацієнток відзначено зменшення кількості рідини у порожнині матки. У пацієнток II групи через місяць відзначено повне спорожнення порожнини матки у 73,5% і зменшення передньозаднього розміру порожнини матки – у 17,1% випадків. Через 3 міс після лікування у пацієнток II групи виявлено рецидив – скупчення рідини у порожнині матки у 51,7% випадків і у 9,3% – збільшення кількості рідини.

Під час дослідження вагінального біотопа через місяць після лікування у жінок I та II груп спостерігалось зменшення числа випадків виділень патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів у піхві. Під час культурального дослідження вагінальних виділень відзначали елімінацію абсолютних анаеробів і гарднерел. Концентрація лактобацил досягла нормативних значень (6–7 Lg КУО/мл). У низці випадків виділена факультативно-анаеробна УПП у невеликій (<3 Lg КУО/мл) або помірній кількості (4 Lg КУО/мл) – стафілокок, дифтероїди, кишкова паличка. Результати комплексного мікробіологічного контролю свідчили про відновлення мікроценозу.

Через 6 міс лікування у цих групах було виявлено зменшення вмісту УПП на 85% та 47% відповідно. Крім того, при динамічному спостереженні протягом 6 міс в аналізах було виявлено збільшен-

ня обсіменіння вагінального вмісту лактобацилами на 87% і 43% у жінок у постменопаузальний період I та II груп відповідно ($p < 0,05$).

Також через 3–6 міс лікування проводили визначення рівня рН та індексу стану піхви у пацієнток постменопаузального віку I та II груп (табл. 3).

Дані, отримані під час рН-метрії, свідчать про зсув показників кислотно-лужної рівноваги у бік збільшення кислотності піхвового середовища у жінок I групи. У цих пацієнток також відзначали повноцінну проліферацію епітелію, відновлення кровообігу піхви при визначенні індексу стану піхви. У II групі ці зміни були статистично недостовірними.

ВИСНОВКИ

1. У жінок з внутрішньоматковою рідиною у постменопаузальний період відбувається масивне мікробне забруднення умовно-патогенною мікрофлорою піхви. Також через прогресуючий дефіцит естрогенів, неспецифічна резистентність піхвового біотопа істотно знижується, тому нижні відділи уrogenітального тракту стають вразливими до колонізації патогенною мікрофлорою та розвитку запальних процесів.

2. Застосування інтравагінально капсул, до складу яких входить проместрин, сприяє активізації проліферативних процесів піхвового епітелію, підвищує тонус судин, м'язів, поліпшує кровообіг нижніх відділів статевих шляхів, підвищує місцевий імунітет та резистентність піхви і шийки матки до інфекційних впливів. Зазначені механізми дають можливість зменшити кількість патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів у піхві, оптимізувати умови життєдіяльності нормальної, специфічної мікрофлори і в результаті знизити ймовірність розвитку висхідної інфекції.

Сведения об авторах

Бенюк Василий Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: ag3nmu@gmail.com
ORCID ID 0000-0002-5984-3307

Кузьмина Анна Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: ag3nmu@gmail.com
ORCID ID 0000-0002-7687-958X

Ковалюк Татьяна Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: ag3nmu@gmail.com
ORCID ID 0000-0001-9339-881X

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кузьміна А.В. Особливості лікування жінок з внутрішньоматковою рідиною у постменопаузальний період / А.В. Кузьміна // Здоров'я жінчини. – 2019. – № 6. – С. 56–59.
2. Ліхачов В.К. Гінекологія. Керівництво для лікарів / В.К. Ліхачов. – Вінниця: Нова Книга, 2018. – 687 с.
3. Татарчук Т.Ф. Менопауза: новий взгляд на старую проблему / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко, А.О. Исламова // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 9. – С. 7–12.
4. Menopause / [S.R. Davis, I. Lambrinoudaki,

M. Lumsden та ін.]. // Nature Reviews Disease Primers. – 2015. – № 1. – С. 15004.

5. Naumova I. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy [Електронний ресурс] / I. Naumova, C. Castelo-Branco // Int J Womens Health. – 2018. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6074805/?report=classic>.

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6074805/?report=classic.

6. Physical performance in relation to menopause status and physical activity / [D. Bondarev, E. Laakkonen, T. Finni та ін.] // Menopause. – 2018. – № 25. – С. 1432–1441.

Статья поступила в редакцию 05.03.2020

Перигравидарный менеджмент ревматических заболеваний

И.Ю. Головач¹, Е.Д. Егудина²

¹Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

²Клиника современной ревматологии, г. Киев

Менеджмент воспалительных ревматических заболеваний при планировании и во время беременности и грудного вскармливания за последние несколько лет претерпел значительные изменения. Современная терапия, включая биологические и таргетные синтетические болезнь-модифицирующие препараты, позволили существенно улучшить контроль за ревматическими заболеваниями, что привело к увеличению количества женщин с тяжелым течением заболевания, которые планируют забеременеть и беременеют. Во время консультации таких пациенток необходимо обсуждение возможного времени зачатия (в отношении активности заболевания), влияния заболевания на беременность и беременности на него, а также потенциальной необходимости изменения режима приема лекарственных препаратов во время беременности и кормления грудью. В данном обзоре обобщена информация о влиянии беременности на различные ревматические заболевания и, наоборот, об изменении терапии и мониторинге пациенток с ревматическими заболеваниями до, во время и после беременности. Женщины с воспалительными ревматическими заболеваниями нуждаются в консультациях по поводу медикаментозной терапии перед планированием беременности, во время беременности и кормления грудью и должны осознавать риск послеродовых обострений. Безопасными болезнь-модифицирующими препаратами, прием которых возможен при беременности, являются гидроксихлорохин, сульфосалазин, азатиоприн и циклоспорин. Во время беременности также возможен прием глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов до 32-й недели гестации. Большинство ингибиторов фактора некроза опухоли (анти-ФНО) также безопасны в период беременности. Во время беременности необходимы четкий мониторинг активности заболевания, контроль уровня аутоантител, особенно анти-SSA / Ro и анти-SSB / La и антифосфолипидных антител, оценка степени дисфункции органов, особенно поражения почек. Представлены современные подходы к оптимизации менеджмента воспалительного ревматического заболевания во время беременности. Для пациенток с воспалительными ревматическими заболеваниями успешный исход беременности оптимизируется путем создания индивидуального плана подавления и контроля активности болезни с использованием целевого подхода.

Ключевые слова: беременность, ревматические заболевания, лечение, лактация, тактика ведения, лекарственные средства.

Perygravid management of rheumatic disease

I. Yu. Golovach, Ye. D. Yehudina

Management of inflammatory rheumatic diseases in preconception period, pregnancy and breastfeeding has undergone significant changes over the past few years. Modern therapy, including biological and targeted synthetic disease modifying drugs, has significantly improved the control of rheumatic diseases, which has led to an increase in the patients' number planning a pregnancy with serious diseases. When consulting such patients, it is necessary to discuss the possible time of conception (regarding the activity of the disease), the effect of the disease on pregnancy and pregnancy on the disease, as well as the potential need to change the regimen of medications during pregnancy and breastfeeding. This review summarizes information on the effects of pregnancy on various rheumatic diseases and vice versa, changes in therapy and monitoring of patients with rheumatic diseases before, during and after pregnancy.

Women with inflammatory rheumatic diseases need advice on drug therapy before planning pregnancy, during pregnancy, and breastfeeding. Safe disease-modifying drugs that can be taken during pregnancy are hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine, and cyclosporine. Glucocorticoids and non-steroidal anti-inflammatory drugs can also be taken up to 32 weeks of gestation. Most inhibitors of tumor necrosis factor (anti-TNF) are also safe during pregnancy. During pregnancy, a clear monitoring of the activity of the disease is necessary, control of the level of autoantibodies, especially anti-SSA / Ro and anti-SSB / La and antiphospholipid antibodies, an assessment of the degree of organ dysfunction, especially kidney damage.

Presented are modern approaches to optimizing the management of inflammatory rheumatic disease during pregnancy. For patients with inflammatory rheumatic diseases, a successful pregnancy outcome is optimized by creating an individual plan to suppress disease activity using a targeted approach.

Key words: pregnancy, rheumatic diseases, treatment, lactation, management tactics, drugs.

Перигравідарний менеджмент ревматичних захворювань

І.Ю. Головач, Є.Д. Єгудіна

Менеджмент запальних ревматичних захворювань при плануванні і під час вагітності та грудного вигодовування за останні кілька років зазнав значних змін. Сучасна терапія, включаючи біологічні та таргетні синтетичні хворобо-модифікувальні препарати, дозволили істотно поліпшити контроль ревматичних захворювань, що привело до збільшення кількості жінок з важкими захворюваннями, які планують вагітність і вагітніють. Під час консультації таких пацієнток необхідно обговорення можливого часу зачаття (щодо активності захворювання), впливу захворювання на вагітність і вагітності на нього, а також потенційної необхідності зміни режиму вживання лікарських препаратів під час вагітності і годування груддю. У цьому огляді узагальнено інформацію про вплив вагітності на різні ревматичні захворювання і, навпаки, про зміни терапії і моніторингу пацієнток з ревматичними захворюваннями до, під час і після вагітності.

Жінки із запальними ревматичними захворюваннями потребують консультацій щодо медикаментозної терапії перед плануванням вагітності, під час вагітності і годування груддю та повинні усвідомлювати ризик післяпологових ускладнень. Безпечними хворобо-модифікувальними препаратами, вживання яких можливе під час вагітності, є гідроксихлорохін, сульфосалазин, азатиоприн і циклоспорин. Під час вагітності також можливе вживання глюкокортикоїдів і нестероїдних протизапальних препаратів до 32-го тижня гестації. Більшість інгібіторів фактора некрозу пухлини (анти-ФНП) також є безпечними у період вагітності. Під час вагітності необхідний чіткий моніторинг активності захворювання, контроль рівня аутоантител, насамперед анти-SSA / Ro і анти-SSB / La і антифосфолипідних антител, оцінювання ступеня дисфункції органів, особливо ураження нирок.

Представлені сучасні підходи до оптимізації менеджменту запального ревматичного захворювання під час вагітності. Для пацієнток із запальними ревматичними захворюваннями успішний результат вагітності оптимізується шляхом створення індивідуального плану пригнічення й контролю активності хвороби з використанням цільового підходу.

Ключові слова: вагітність, ревматичні захворювання, лікування, лактація, тактика ведення, лікарські засоби.

Воспалительные ревматические заболевания, которые включают системную красную волчанку (СКВ), ревматоидный артрит (РА), аксиальный и периферический спондилоартриты, первичный синдром Шегрена и системные васкулиты, поражают преимущественно женщин детородного возраста [55]. В этом контексте СКВ и различные воспалительные артриты были изучены в наибольшей степени и ассоциированы с повышенным бременем неблагоприятных исходов беременности (НИБ), таких, как невынашивание беременности, материнская гипертензия, задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП) и/или преждевременные роды. Перечисленные выше ревматические заболевания сегодня достаточно хорошо контролируются с помощью болезни-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП), и количество удачных беременностей у таких женщин все увеличивается [49].

Менеджмент беременности у женщин с ревматическими заболеваниями включает оценку многих факторов. Активное течение заболевания связано с НИБ [49], следовательно, во время беременности необходим прием БМАРП для контроля активности заболевания матери и благоприятных исходов беременности. Однако назначение многих БМАРП осложняется проблемами безопасности, и руководящие принципы, основанные на доказательных данных, не могут обеспечить надежные высокодоказательные рекомендации по безопасности для всех лекарственных препаратов [23, 24, 27]. Также часть проблем связана с сопутствующими заболеваниями, которые следует учитывать при обсуждении планирования беременности и ведения таких пациенток. Необходимо обеспечение понимания пациентов с ревматическими заболеваниями возможного времени зачатия (в отношении активности заболевания), влияния заболевания на беременность и беременности на него, а также потенциальной необходимости изменения режима приема лекарственных препаратов при беременности и кормлении грудью.

В этом обзоре основное внимание уделяется планированию беременности у пациенток с РА, СКВ, псориатическим артритом (ПсА), спондилоартритом, первичным синдромом Шегрена. Беременность у пациенток с первичным системным васкулитом встречается редко, рекомендации, относящиеся к этому заболеванию, выходят за рамки данной статьи, но менеджмент сходен с принципами ведения пациенток с СКВ.

Планирование беременности

Пациентам с воспалительными ревматическими заболеваниями для снижения риска обострения заболевания во время гестации следует планировать беременность в период ремиссии заболевания [27, 49]. У пациенток с хорошо контролируемым заболеванием, при котором отсутствуют внесуставные проявления и дисфункция органов, достаточно трехмесячного периода контроля заболевания препаратами, совместимыми с беременностью, однако точная продолжительность периода ремиссии перед беременностью остается предметом споров. Так, при СКВ риск развития обострения заболевания во время беременности намного выше у пациенток с активным заболеванием за 4–6 мес до зачатия, у пациенток с активным заболеванием на момент зачатия [34] и на фоне прекращения приема гидроксихлорохина (даже в период ремиссии заболевания) [13]. Исходя из этого, EULAR рекомендует воздержаться от беременности в течение 6–12 мес стабильной ремиссии СКВ в зависимости от различных материнских факторов, таких, как степень дисфункции органов, особенно почек [3].

Влияние болезни на беременность

Фертильность и рождаемость. У пациенток с воспалительными ревматическими заболеваниями количество

рожденных детей меньше, чем у других женщин в популяции [49]. Причины этого явления включают физическую дисфункцию, почечную недостаточность, прием тератогенных препаратов, депрессию или усталость, которые могут привести к снижению либидо и сексуальной дисфункции у женщин и увеличению материнского возраста, уменьшения количества яйцеклеток и качества ооцитов [32, 50].

В частности, циклофосфамидиндуцированная гонадотоксичность является существенной проблемой для пациенток с тяжелыми ревматическими заболеваниями [50]. В связи с этим были разработаны стратегии для защиты фертильности до начала лечения цитотоксическими лекарственными средствами [39]. Эти стратегии включают криоконсервацию спермы, криоконсервацию эмбрионов или ооцитов и использование аналогов или агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона для подавления функции яичников и маточно-яичникового кровотока с целью уменьшения воздействия гонадотоксичных лекарств, таких, как циклофосфамид. Тем не менее, целесообразность использования аналогов гонадотропин-рилизинг-гормонов дискуссионна, данные рандомизированных исследований по их применению у пациентов, получающих химиотерапию по поводу различных видов рака, противоречивы [39].

Риск неблагоприятных исходов беременности. Количество НИБ при различных воспалительных ревматических заболеваниях достаточно большое (табл. 1). Различные ретроспективные популяционные исследования продемонстрировали, что женщины с РА имеют повышенный риск развития гипертензивных состояний во время беременности (гестационная гипертензия и преэклампсия), ЗВРП, преждевременных родов, кесарева сечения и увеличение продолжительности пребывания в стационаре во время беременности [37].

При СКВ несколько крупных (в основном ретроспективных) популяционных исследований, в общей сложности охвативших >15 000 беременных, выявили повышенный риск развития не только гипертензивных состояний во время беременности, но и преждевременных родов и ЗВРП [4, 57]. Кроме того, мета-анализ, включающий исследования, опубликованные в период с 2001 по 2016 год (в том числе 3395 пациенток с СКВ), подтвердили увеличение риска ряда НИБ для матери и плода, в том числе гипертензии (относительный риск (ОР) 1,99), преэклампсии (ОР 1,91), преждевременных родов (ОР 3,05), ЗВРП (ОР 4,44) и малого гестационного возраста при рождении (ОР 1,69) [8].

Высокая активность заболевания непосредственно перед и во время беременности были связаны с НИБ при РА и СКВ [19]. Когортное исследование беременности у пациенток с аксиальным спондилоартритом продемонстрировало повышенный риск НИБ у этих пациенток по сравнению со здоровыми людьми, а также связь между активным течением заболевания и возникновением преждевременных родов [63].

Влияние других воспалительных ревматических заболеваний на исход беременности изучено не так хорошо. Беременность при ПсА, по-видимому, не связана с НИБ [43]. Исследования типа «случай-контроль» продемонстрировали увеличение показателей самопроизвольных абортов, преждевременных родов и кесарева сечения у женщин с первичным синдромом Шегрена по сравнению с таковыми у здоровых [28].

Влияние беременности на болезнь

Ремиссия и рецидив во время беременности. Сообщения об уменьшении активности болезни у 90% беременных с РА получены, в основном, из ретроспективных исследований, которые не отражают современной практики использования биологической терапии, позволяющей забеременеть

Ревматические заболевания и беременность

Заболевание	Активность болезни во время и после беременности	Неблагоприятные исходы беременности	Факторы риска неблагоприятного исхода беременности
Ревматоидный артрит	Снижение на ~ 48–60% во время беременности [29]; ~ 39–50% обострений после родов [19]	Беременность-индуцированная гипертония, ЗВРП, преждевременные роды, маленький гестационный возраст, низкая масса плода при рождении [37, 63]	Активность заболевания при зачатии и во время беременности
Псориатический артрит	Снижение активности на ~ 40–50% во время беременности; различная частота обострений после родов [43, 48]	Нет повышенного риска [43, 48]	-
Аксиальный спондилоартрит	Неактивен у ~ 80% во время беременности и после родов, возможно обострение во II и III триместре [48]	Преждевременные роды, малый гестационный возраст, плановое кесарево сечение [63]	Активность заболевания при зачатии и во время беременности [63]
Системная красная волчанка	~ 25% обострений во время беременности [59]	Выкидыш, смерть плода, беременность-индуцированная гипертония, ЗВРП, преждевременные роды, малый гестационный возраст, низкая масса тела при рождении, кесарево сечение, врожденная атриовентрикулярная блокада, волчанка новорожденных [9, 14, 57]	Активное заболевание при зачатии и во время беременности, артериальная гипертония, активный волчаночный нефрит, антифосфолипидный синдром, наличие специфических антител: анти-SSA / Ro, анти-SSB / La [9, 14, 57]
Антифосфолипидный синдром	~ в 2–10 раз повышенный риск тромбоза во время беременности и после родов [66]	Выкидыш, смерть плода, беременность-индуцированная гипертония, ЗВРП, преждевременные роды, кесарево сечение [66]	Антифосфолипидные антитела (особенно тройная позитивность по антителам к кардиолипину, анти- β_2 GP1 и волчаночному антикоагулянту)
Синдром Шегрена	-	Врожденная атриовентрикулярная блокада, синдром волчанки новорожденных, выкидыши, преждевременные роды, кесарево сечение [28]	Наличие специфических антител: анти-SSA / Ro, анти-SSB / La [28]
Системная склеродермия	-	Преждевременные роды, малый гестационный возраст при рождении [28]	Быстро прогрессирующее диффузное поражение кожи [28]

Примечания: анти- β_2 -GP1 – антитела к β_2 -гликопротеину-1; ЗВРП – задержка внутриутробного развития плода.

многим женщинам с тяжелым заболеванием [49]. Исследования, в которых использовались показатели активности заболевания, такие, как 28-балльная оценка активности заболевания для РА, обнаружили менее убедительные доказательства того, что беременность снижает активность заболевания. Только у 48–60% женщин с активным РА появлялись признаки снижения активности заболевания во время беременности и у 39–50% наблюдалось обострение заболевания в течение 6 мес после родов [29].

Данные о влиянии беременности на активность СКВ также противоречивы. Так, в некоторых исследованиях не сообщалось о повышенном риске обострений СКВ во время беременности по сравнению с небеременными пациентами с СКВ [41], тогда как другие исследования показывают, что беременность связана с увеличением активности заболевания [56]. Эти результаты различаются, возможно, из-за небольшого

размера когорты и использования различных методологий для оценки активности заболевания и определения обострений заболевания. Но систематический обзор вычислил общую частоту обострений (в основном легкой степени тяжести) – ~ 25% и частоту тяжелых обострений – ~ 5% [59].

Также показатели о частоте обострений СКВ на фоне беременности были получены в результате мета-анализа данных 1842 пациентов с СКВ с 2751 беременностью среди них, включая пациенток с волчаночным нефритом [57], а также из исследования PROMISSE 385 беременных с СКВ [9]. В исследовании PROMISSE через 20–23 нед у 12,7% пациенток фиксировали легкое или умеренное обострение, а у 2,5% – тяжелое; через 32–35 нед у 9,6% регистрировали легкое или умеренное обострение и у 3,0% – тяжелое [9]. Одноцентровое наблюдательное исследование 398 беременностей у 304 пациенток с СКВ представило данные о повышении частоты обо-

стрений на фоне беременности (ОР 1,59; 95% ДИ: 1,27–1,96), интенсивность которых снижали с помощью терапии гидроксихлорохином (ОР 1,26; 95% ДИ: 0,88–1,69) [21].

Информация об активности заболевания и исходах беременности у женщин с другими воспалительными ревматическими заболеваниями ограничена. Некоторые исследования установили, что течение и тяжесть заболевания не изменяются во время беременности при аксиальном спондилоартрите [48] и ПсА [43].

Наличие аутоантител. Анти-SSA / Ro и анти-SSB / La обычно выявляют у пациентов с СКВ и первичным синдромом Шегрена, редко – при РА и иногда – у пациентов, у которых отсутствуют какие-либо признаки аутоиммунного заболевания [25]. Примерно через 16 нед беременности эти антитела пересекают плацентарный барьер путем активного трансплацентарного переноса. Наиболее значимым исходом у носителей этих антител является риск возникновения врожденной полной атриовентрикулярной блокады (ВПАВБ) у плода и синдрома волчанки у новорожденных. У анти-SSA/Ro-позитивных матерей с ранее нормальными исходами беременностей этот риск составляет 1–2% и увеличивается до 17%, если у плода уже была ВПАВБ во время предыдущих беременностей матери [14,18].

Менее распространенным осложнением у детей, рожденных от матерей с положительными анти-SSA/Ro, является поздняя кардиомиопатия, приводящая к застойной сердечной недостаточности [18]. В трех клинических наблюдениях о случаях анти-SSA/Ro- и анти-SSB/La-позитивности отмечалось развитие ассоциированного с этими антителами эндокардиального фиброэластоза при отсутствии ВПАВБ [47]. Другие признаки неонатального люпуса включают преходящую подострую кожную волчанку с фотосенсибилизацией после рождения у ребенка, гематологические проявления (например цитопения) и поражение гепатобилиарной системы [64]. Большинство из этих проявлений исчезают в первые 6–9 мес жизни, когда материнские анти-SSA / Ro-антитела выводятся из крови ребенка [64].

Стойкая позитивность по антифосфолипидным антителам (аФЛ-АТ) является фактором риска возникновения различных специфических НИБ (одна или несколько необъяснимых смертей морфологически нормального плода в сроке беременности ≥ 10 нед; один или несколько преждевременных родов морфологически нормальным новорожденным до 34 нед беременности из-за эклампсии, преэклампсии или плацентарной недостаточности или трех или более последовательных спонтанных аборт в сроке < 10 нед, не объяснимых хромосомными аномалиями или материнскими анатомическими или гормональными причинами) и развития тромбозов у матери, что является диагностическими критериями антифосфолипидного синдрома (АФС) [42].

аФЛ-АТ включают волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипинам и антитела к β_2 -гликопротеину-1. Позитивный волчаночный антикоагулянт является самым сильным предиктором НИБ при АФС, а тройная позитивность по всем трем антителам указывает на особенно высокий риск развития осложнений беременности и тромбоза [9, 52]. Позитивность по аФЛ-АТ увеличивает риск венозной тромбоземболии у пациентов с СКВ: в два раза при высоких титрах антител к кардиолипинам и в шесть раз при положительном волчаночном антикоагулянте по сравнению с пациентами, у которых эти антитела отсутствуют [52]. У пациенток без основного аутоиммунного заболевания риск венозного тромбоза увеличивается в 10 раз, а артериального тромбоза – в 4 раза при позитивном волчаночном антикоагулянте [54].

Пациенты с анамнезом тромботического АФС имеют более низкий уровень рождаемости в популяции [52]. Анализ

Европейского регистра по акушерскому АФС, проведенный в 2019 году [2], в ходе которого были проанализированы данные 1000 женщин с акушерским АФС в соответствии с Сиднейскими классификационными критериями [42], продемонстрировал, что показатель рождаемости без лечения составляет всего 49,6%, но возрастает до 85% при приеме рекомендуемого лечения, включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты или низкомолекулярного гепарина (НМГ). У пациенток этой когорты с акушерским АФС повторные выкидыши до 10 нед беременности наблюдались у 27%, гибель плода – у 17% и мертворождение – у 18,5%. Исследование также выявило развитие ранней преэклампсии (до 34 нед беременности) у 18,1% и ЗВРП до 34 нед беременности у 16,1% [2].

Наличие дисфункции органов. Наличие дисфункции органов как осложнения воспалительного ревматического заболевания значительно увеличивает вероятность как материнской заболеваемости, так и заболеваемости и смертности плода, и поэтому данный аспект должен в обязательном порядке обсуждаться во время планирования беременности [49]. Если у пациентки имеются активное заболевание и дисфункция органов, зачатие следует отложить до наступления периода ремиссии заболевания и улучшения или нормализации функции волчаночного активного нефрита является предиктором неблагоприятных исходов для матери и плода [57].

Риск, связанный с заболеванием почек на фоне ревматической болезни, является значимым фактором. Проспективные исследования с участием женщин с хроническим заболеванием почек различной этиологии продемонстрировали повышенный риск возникновения преэклампсии, преждевременных родов, малого гестационного возраста и увеличения младенческой и перинатальной смертности [46]. Кроме того, у женщин с тяжелым хроническим заболеванием почек (IV–V стадия) до беременности повышен риск ускоренного снижения функции почек во время гестации, что может привести к терминальной стадии заболевания и необходимости заместительной почечной терапии во время беременности или вскоре после нее [46]. Другие относительные противопоказания к беременности у пациенток с воспалительными ревматическими заболеваниями, которые требуют многопрофильной консультации и мониторинга, включают:

- легочную гипертензию,
- тяжелое интерстициальное заболевание легких,
- тяжелую сердечную недостаточность,
- предшествующие тяжелые гестационные гипертонические состояния, несмотря на терапию [3].

Медикаментозное лечение

Прогнозирующие тесты для стратификации пациентов с риском рецидива заболевания и, следовательно, требующих усиление, а не прекращения терапии во время беременности, отсутствуют. Поэтому решения о варианте лечения принимают на основе характера и проявлений активности заболевания с использованием стандартных лабораторных маркеров активности заболевания. Прием лекарственных средств, совместимых с беременностью, должен быть продолжен и интенсифицирован соответствующим образом во время беременности, чтобы обеспечить поддержание контроля над заболеваниями и снизить риск НИБ (рис. 1). Британское общество ревматологов (BSR) и EULAR опубликовали руководство по применению различных противоревматических препаратов при беременности и кормлении грудью [3, 23, 24, 27].

Рекомендации, основанные на фактических данных, приведены в табл. 2.

Противоревматические препараты, рекомендованные BSR и EULAR, для использования во время зачатия и беременности (Адаптировано нами по [3, 23, 24, 27])

Класс лекарственных препаратов	Совместимость с беременностью	Некоторые признаки отсутствия вреда	Противопоказаны
Обезболивающие	Обычные НПВП (до до 32 нед беременности), амитриптилин, опиаты	НО	Ингибиторы ЦОГ-2, габапентин, прегабалин
Антитромботические	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, гепарин	НО	Варфарин, аписабан, ривароксабан, дабигатран, фондапаринукс
Глюкокортикоиды	Преднизолон, метилпреднизолон	НО	НО
Синтетические БМАРП	Гидрохлорохин, сульфасалазин, азатиоприн, такролимус, циклоспорин	Лефлуномид	Метотрексат, циклофосфамид, микофенолата мофетил
Биологические БМАРП	Цертолизумаб пегол, инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб	Анакинра, канакинумаб, тоцилизумаб, абатацепт	Ритуксимаб, белимумаб, устекинумаб, риналосепт
Таргетные синтетические БМАРП	НП	НО	Апремиласт, тофацитиниб, барицитиниб

Примечания: BSR – Британское общество ревматологов; EULAR – Европейская противоревматическая лига; БМАРП – болезнь-модифицирующие антиревматические препараты; ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2; НП – не применимо; НО – не обнаружено.

Глюкокортикоиды. Глюкокортикоиды (ГК) можно разделить на нефторированные (такие, как преднизон, преднизолон, гидрокортизон и метилпреднизолон) и фторированные (такие, как дексаметазон и бетаметазон). Нефторированные ГК безопасны при беременности и кормлении грудью, поскольку они метаболизируются в плаценте, при этом менее 10% активного лекарственного средства попадает к плоду [44]. Титрование до минимально допустимой дозы ГК необходимо для уменьшения количества таких осложнений, как стероидный сахарный диабет, остеопороз, гипертония и инфекции у матери [31].

Фторированные ГК не метаболизируются плацентой и проникают через плацентарный барьер, поэтому эти препараты следует использовать только при наличии показаний для плода [31]. Однако есть данные, что дексаметазон вызывает нарушение развития плода, такое, как задержка психоневрологического развития [31]. При беременности нефторированные ГК обычно вводят перорально (преднизолон), тогда как внутривенное введение (например метилпреднизолона) обычно используют в качестве терапии спасения при жизнеугрожающих ситуациях. По сравнению с преднизолоном парентерально вводимый метилпреднизолон обладает более длительным действием с эквивалентными глюкокортикоидными (противовоспалительными) эффектами при более низкой дозе (80% от дозы преднизолона) и аналогичными показателями трансплацентарного переноса [23].

Синтетические БМАРП. Прием ряда традиционных синтетических БМАРП должен быть остановлен до зачатия. Прежде всего это относится к метотрексату в связи с его тератогенностью; его прием следует прекратить за 3 мес до зачатия [23, 27]. Учитывая, что лефлуномид был тератогенным в исследованиях на животных и имеет длительный период полувыведения, выведение этого лекарственного средства из организма должно быть завершено до зачатия, несмотря на небольшое количество данных о воздействии данного препарата на беременных [11].

Женщины, которые забеременели во время лечения лефлуномидом, должны прекратить его прием в I триместре, им рекомендован прием холестирамина [11]. Однако есть данные, что пациентки, которые принимали лефлуномид на различных стадиях беременности без приема препаратов, усиливающих

его выведение, не были подвержены повышенному риску НИБ [5]. Хотя лефлуномид, по-видимому, не является тератогенным препаратом, требуется больше данных, прежде чем можно будет безопасно советовать его применение во время беременности.

Мофетила микофенолат также является тератогенным препаратом, его прием должен быть остановлен за 6 нед до планируемого зачатия [17]. Это же касается и циклофосфамида, прием которого должен быть остановлен, по крайней мере, за 3 мес до зачатия [36]. Некоторые синтетические БМАРП можно применять во время беременности: гидрохлорохин, сульфасалазин, азатиоприн и ингибиторы кальциневрина – циклоспорин и такролимус [23, 27].

Таргетные синтетические БМАРП (такие, как апремиласт, тофацитиниб и барицитиниб) являются низкомолекулярными ингибиторами, которые все чаще используются для лечения воспалительных ревматических заболеваний [1]. Назначения этих препаратов следует избегать во время беременности, пока не собраны данные о рисках, связанных с их использованием. Точные сроки, когда следует прекратить прием этих препаратов до беременности, неясны, но с учетом их короткого периода полувыведения (3–12 ч) прекращение приема каждого препарата за 1 мес до зачатия на сегодня считается достаточным [1].

Биологические БМАРП. Биологические БМАРП представляют собой рекомбинантные белки, обычно либо моноклональные антитела IgG1, либо слитые белки, содержащие Fc-участок IgG1, соединенного с белками, блокирующими определенные рецепторы. Эти препараты имеют сходную структуру с материнскими IgG, которые представляют собой большие белки (~ 150 кДа), не способные диффундировать через плаценту [51]. Активный трансплацентарный перенос материнского IgG происходит через Fc-рецепторы новорожденных на синцитиотрофобластах с 16-й недели беременности [30].

Некоторые биологические БМАРП представляют собой слитые белки, содержащие часть или не имеющую структуры IgG, главным образом этанерцепт и абатацепт [30]. Этанерцепт является слитым белком растворимого рецептора ФНО2 и Fc-участка IgG1a, но, несмотря на присутствие Fc-участка, имеет низкие показатели трансплацентарного переноса [6]. Анакинра является антагонистом рекомбинантного человеческого рецептора интерлейкина (ИЛ)-1, который не содержит иммуноглобулиновой структуры, следовательно

**Ингибиторы ФНО, используемые во время беременности
(Адаптировано нами по [23,24,27])**

Ингибитор ФНО	Период полураспада	Рекомендуемое время прекращения использования во время беременности
Инфликсимаб	8–9,5 дня	16–20 недель
Этанерцепт	70 ч	24–32 недели
Адалимумаб	10–20 дней	20–24 недели
Цертолизумаб пегол	14 дней	Безопасно на протяжении всей беременности
Голимумаб	7–20 дней	Ограниченные данные; возможно безопасен в I триместре

но, он не имеет Fc-участка и не проникает через доношенную плаценту [62]. Абатацепт содержит Fc-участок IgG1, слитый с внеклеточным доменом CTLA4, и не связан с какой-либо конкретной моделью риска [35].

Поэтому важно тщательно рассмотреть как структуру, так и время биологического воздействия БМАРП во время беременности. Текущие руководящие принципы рекомендуют, чтобы пациенты, получающие ингибиторы ФНО, продолжали прием этих препаратов до II или III триместров в зависимости от биодоступности препарата, периода полураспада в кровотоке и в зависимости от трансплацентарного пассажа на основе структуры ингибитора ФНО.

Прием ингибиторов ФНО обычно прекращают в соответствующее время во время беременности (табл. 3), чтобы гарантировать отсутствие препарата в материнском кровообращении во время родов, так как эти препараты, присутствуя у плода, сохраняются в кровообращении новорожденных, подвергая их риску инфицирования после введения живых вакцин [23, 24, 27]. Если есть опасение, что воспалительное ревматическое заболевание обострится во время беременности, ингибиторы ФНО следует продолжать принимать на протяжении всей беременности, но следует избегать применения живых вакцин, таких, как противоротавирусная и БЦЖ, у ребенка до достижения им возраста 6 мес. Эта рекомендация основана на случае фатального туберкулезоподобного заболевания, о котором сообщалось после вакцинации БЦЖ младенца, который не находился на грудном вскармливании, но в течение всей беременности подвергался воздействию инфликсимаба – ингибитора ФНО с длительным периодом полувыведения у детей [12].

Цертолизумаб пегол, пегилированный Fab', специфичный для ФНО, имеет минимальные уровни транспорта через плаценту и в грудное молоко и поэтому лицензирован Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) и FDA для использования во время беременности и кормления грудью [38].

Текущие британские и европейские руководящие принципы рекомендуют прекратить заблаговременно до беременности другие биологические БМАРП (ритуксимаб, белимумаб, анакинра и тоцилизумаб) из-за ограниченных данных по их безопасности [23, 24, 27]. Однако некоторые из этих препаратов (анакинра и тоцилизумаб) рекомендованы к применению во время беременности, если другие варианты лечения ограничены и преимущества поддержания супрессии аутоиммунного заболевания с помощью этих биологических агентов перевешивают риски [61].

Все чаще биосимиляры заменяют существующие оригинальные биологические БМАРП. На сегодня доказательства применения биосимиляров при беременности очень ограничены. Принимая во внимание их сходство с исходными соединениями, с точки зрения идентичной молекулярной мишени и структуры антител, с различием только в посттрансляционных модификациях, представляется разумным консультировать пациентов относительно использования биосимиляров

при беременности на основе существующих доказательств для каждого действующего вещества.

Аналгетики. Обычные НПВП, как правило, безопасны, но следует избегать применения в III триместре вследствие их воздействия на артериальный проток плода, а именно – преждевременное закрытие этого сосуда, приводящего к прогрессирующей дисфункции правых отделов сердца, застойной сердечной недостаточности и внутриутробной смерти. Но их можно использовать с осторожностью в I и II триместрах из-за низкого риска выкидыша [24].

Тем не менее, ингибиторы ЦОГ-2, селективные НПВП не рекомендуются к использованию из-за недостатка данных и теоретического риска того, что эти препараты могут нарушить оплодотворение, имплантацию и поддержание беременности [24]. Прием кодеина возможен во время беременности и может назначаться при острой боли [24]. Согласно рекомендациям Британского общества ревматологов, нет необходимости в снижении дозы кодеина перед родами, но неонатологи должны знать об использовании кодеина матерью во время грудного вскармливания из-за риска угнетения центральной нервной системы у плода в результате непредсказуемого метаболизма кодеина в морфин [24]. Амтриптилин безопасен для использования во время беременности для лечения хронической боли, но использование габапентина или прегабалина не рекомендуется [24].

Препараты для лечения коморбидных заболеваний. В случае беременности пациенты с уже существующей артериальной гипертензией должны быть проинформированы о смене ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II и хлоротиазидных агентов, которые ассоциированы с врожденными аномалиями развития плода, на альтернативные гипотензивные препараты, такие, как лабеталол, нифедипин или метилдопа [45]. Кроме того, женщины с умеренным или высоким риском возникновения преэклампсии должны избегать чрезмерного потребления соли с пищей и принимать низкие дозы ацетилсалициловой кислоты [45].

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ для снижения протеинурии до беременности, может развиваться сильная протеинурия в результате прекращения приема этих препаратов и увеличения скорости клубочковой фильтрации (на 50–80%) во время беременности. Даже у пациентов с диабетической нефропатией это изменение не означает усиления почечной недостаточности, и протеинурия часто возвращается к исходному уровню после родов [53].

Варфарин противопоказан при беременности из-за повышенного риска врожденных патологий. Отказ от приема этого препарата должен быть осуществлен до 6-й недели беременности, и пациентки, принимающие варфарин, должны перейти на НМГ после подтверждения беременности [24].

Менеджмент во время беременности

Общие принципы. Пациенты с воспалительными ревматическими заболеваниями, которые планируют беременность или которые беременны, должны проходить лечение

ПЕРЕД ЗАЧАТИЕМ

Клиническая экспертиза
<ul style="list-style-type: none"> • Достижение ремиссии заболевания в течение не менее 4–6 мес до зачатия • Избегать беременности, если у пациентки диагностирована тяжелая легочная гипертензия, почечная недостаточность или инсульт в течение последних 6 мес
Медикаментозная терапия
<ul style="list-style-type: none"> • Обеспечить адекватную элиминацию тератогенных препаратов
Антитела
<ul style="list-style-type: none"> • Обследование на антифосфолипидные антитела, анти-SSA / Ro и анти-SSB / La • Консультирование перед беременностью



ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Клиническая экспертиза
<ul style="list-style-type: none"> • Диктуется активностью / проявлениями заболевания и акушерским анамнезом • Контроль артериального давления, протеинурии, общего анализа крови, функции почек и печени и биомаркеры заболеваний при каждом визите
Медикаментозная терапия
<ul style="list-style-type: none"> • Продолжение приема гидроксихлорохина или других препаратов, использование которых возможно во время беременности • При СКВ всем пациентам требуется лечение низкими дозами ацетилсалициловой кислоты • При тромботическом АФС – пероральная антикоагуляция НМГ при подтверждении беременности
Антитела
<ul style="list-style-type: none"> • Если пациентка анти-SSA / Ro- или анти-SSB / La-позитивна, выполнить УЗИ сердца плода на 16–20-й неделе и мониторировать частоту сердцебиения; повторить УЗИ, если развивается АВБ



ПОСЛЕ РОДОВ

Клиническая экспертиза
<ul style="list-style-type: none"> • Мониторинг обострения заболевания в течение 4 мес после родов • Рассмотреть вопрос о контрацепции
Медикаментозная терапия
<ul style="list-style-type: none"> • Обеспечить совместимость препаратов с кормлением грудью • Для тромботического АФС – перейти с гепарина на варфарин

Рис. 1. Оптимизация менеджмента воспалительного ревматического заболевания во время беременности

Для пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями успешный исход беременности оптимизируется путем создания индивидуального плана подавления активности болезни с использованием целевого подхода.

(АФС – антифосфолипидный синдром, АВБ – атриовентрикулярная блокада, НМГ – низкомолекулярные гепарины, СКВ – системная красная волчанка, УЗИ – ультразвуковое исследование)

в междисциплинарной команде с тщательным акушерским и ревматологическим мониторингом, включая регулярные клинические, лабораторные и акушерские ультразвуковые исследования и консультации других специалистов в зависимости от поражения органов. Стратификация риска должна проводиться в зависимости от тяжести материнского заболевания в дополнение к статусу антител пациентки (аФЛ-АТ, анти-SSA / Ro и анти-SSB / La). Общая цель состоит в том, чтобы разработать индивидуальный план ведения беременной для подавления активности болезни и оптимизирования успешного исхода беременности (см. рис. 1).

Мониторинг контроля заболеваний. Контроль заболевания поддерживается постоянным назначением лекарственных препаратов, прием которых совместим с беременностью. Для пациентов с воспалительным артритом сульфасалазин и гидроксихлорохин являются идеальной поддерживающей терапией [23], и также, учитывая изложенные выше предостережения, могут быть

рассмотрены биологические БМАРП. У пациентов с СКВ гидроксихлорохин является основой лечения, прекращение приема этого препарата связано с повышенным риском обострений и НИБ [21]. К другим БМАРП, прием которых возможен во время беременности, относят азатиоприн, циклоспорин и такролимус [23, 27].

ГК можно использовать для менеджмента любых воспалительных ревматических заболеваний, особенно для лечения обострения, титруя их до минимально допустимой дозы для поддержания контроля заболевания и ограничения побочных эффектов, связанных с ГК, таких, как гипергликемия и потеря костной массы [3, 44]. Одновременный прием кальция и витамина D до окончания лактации также особенно важен для пациентов, получающих ГК и / или гепарин, так как они подвержены повышенному риску развития остеопороза [3]. Все беременные пациентки с СКВ и высоким риском преэклампсии, в том числе с волчаночным нефритом или положительные по аФЛ-АТ, должны получать ацетилсали-

циловую кислоту в низкой дозе (≤ 150 мг в день), которая, как было установлено, снижает риск возникновения преэклампсии и при не-СКВ беременностях с высоким риском [3].

При мониторинге активности болезни во время беременности важно знать физиологические изменения в этот период, которые схожи с обострениями основного аутоиммунного заболевания. Примеры таких изменений включают протеинурию – до 300 мг в день, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – до 70 мм/ч, увеличение концентрации комплемента в сыворотке крови в 2–3 раза или снижение концентрации гемоглобина в сыворотке крови – < 110 г/л [10]. Кроме того, увеличение степени боли в спине и отек рук, ног и коленей распространены на поздних сроках беременности и могут быть ошибочно приняты за обострения артрита.

C-реактивный белок является более точным индикатором воспаления, чем СОЭ, во время беременности [10], и именно его следует использовать в этой ситуации для мониторинга. Для мониторинга СКВ используют снижение концентрации комплемента (С3 или С4) на $\geq 25\%$, даже в «нормальном» диапазоне [3]. Для большинства воспалительных ревматических заболеваний используют те же шкалы индексов активности заболеваний, как и для небеременных пациенток, однако рекомендуются некоторые поправки. Например, модифицированный показатель активности ревматоидного артрита (DAS28) должен использоваться только с учетом C-реактивного белка, так как СОЭ повышается во время беременности. Кроме того, следует учитывать, что на общий показатель здоровья, который входит в шкалу, может повлиять и сама беременность [19]. В связи со сложностью оценки активности СКВ во время беременности был разработан и валидизирован индекс активности заболевания VILAG2004 для беременных пациенток, где учитываются физиологические изменения беременности [60]. Именно его необходимо использовать при ведении беременных с СКВ.

Мониторинг осложнений беременности. Женщинам с воспалительными ревматическими заболеваниями следует становиться на учет по беременности в ранний антенатальный период – до 12 нед, и контроль за ними должен проводиться в междисциплинарной команде. В дополнение к обычному мониторингу беременности должны быть проведены: клиническая оценка матери и ребенка, измерение артериального давления, анализы крови и мочи, должны контролироваться такие специфические маркеры, как аутоантитела, а также показатели активности заболевания. Кроме того, необходимо проводить акушерские ультразвуковые исследования через определенные промежутки времени для контроля анатомии, роста и развития плода, как рекомендуется для нормальной беременности, с дополнительным мониторингом в III триместре беременности при СКВ и АФС [2,3].

Профилактика и лечение преэклампсии. Существует повышенный риск возникновения преэклампсии у пациенток с воспалительными ревматическими заболеваниями, особенно у пациенток с СКВ, которые перенесли ранее заболевания почек, или у пациенток, получавших ГК [3, 9, 57]. Факторы риска возникновения преэклампсии и НИБ на фоне СКВ включают в себя высокий уровень активности заболевания во время зачатия и во время беременности, волчаночный нефрит, гипертензию у матери, наличие аФЛ-АТ, низкие концентрации комплемента в сыворотке и тромбоцитопению [7].

Все пациентки с повышенным риском возникновения преэклампсии должны получать низкие дозы ацетилсалициловой кислоты до родов [59]. Кроме того, регулярно должен проводиться контроль на предмет развития преэклампсии, который включает измерение артериального давления и протеинурии при каждом посещении, а также ультразвуковое исследование плода и ультразвуковое доплерографическое исследование маточных артерий в соответствии с рекоменда-

циями акушеров-гинекологов. Наличие аномального кровотока в маточных артериях между 23-й и 25-й неделями беременности может быть использовано для прогнозирования ранней преэклампсии и гестационной гипертензии [20].

Кроме того, измерение циркулирующих ангиогенных факторов (включая растворимую Fms-подобную тирозинкиназу-1, фактор роста плаценты и растворимый эндоглин) можно использовать для прогнозирования риска различных НИБ, включая преэклампсию у пациенток с СКВ [33].

Первая линия лечения гипертензии у беременных: лабеталол, альтернативы – метилдопа и нифедипин. Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и хлоротиазидные диуретики ассоциированы с врожденными пороками развития [45], поэтому должны быть исключены из перечня используемых препаратов.

Различать волчаночный нефрит и преэклампсию сложно, но важно, поскольку лечение каждого состояния различно. Оба заболевания характеризуются протеинурией, отеками, почечной недостаточностью, гипертензией и тромбоцитопенией. Индикаторы волчаночного нефрита включают снижение уровней С3 и С4, растущий титр антител к двухспиральной ДНК, активный осадок мочи и другие клинические показатели активности СКВ, такие, например, как кожные симптомы, артрит и цитопения [26, 58]. Антитела против С1q также ассоциированы с поражением почек при СКВ и могут играть роль биомаркеров активной СКВ [58]. Напротив, многие из этих признаков отсутствуют при преэклампсии и, в отличие от волчаночного нефрита, при преэклампсии уровни С3 и С4 часто повышаются [26]. Если эти тесты не дают возможности провести дифференциальную диагностику между волчаночным нефритом и преэклампсией, необходимо проведение нефробиопсии.

В зависимости от клинических обстоятельств и срока беременности может потребоваться преждевременное родоразрешение, поскольку единственной возможностью справиться с преэклампсией являются роды. Потенциальное иммуносупрессивное лечение не может быть назначено для тяжелого обострения люпус-нефрита до родов из-за повышенного риска неблагоприятных событий, которые вовлекли бы мать и ребенка [21]. Многопрофильная медицинская помощь имеет решающее значение в данном случае, так как неправильно выбранная тактика может привести к смерти ребенка и / или матери [21].

Тромбопрофилактика и антикоагуляция. Сама беременность является прокоагулянтным состоянием с изменениями как в коагуляции, так и в фибринолизе, предположительно для уменьшения кровопотери при родах. И этот прокоагулянтный риск увеличивается при различных воспалительных ревматических заболеваниях, в частности при АФС [2]. Лечение для предотвращения рецидивирующих самопроизвольных абортов при АФС включает низкие дозы ацетилсалициловой кислоты и НМГ [26].

Варфарин противопоказан при беременности из-за его тератогенных эффектов, и пациенток, которых лечат этим антикоагулянтным препаратом, следует переводить на терапевтическую дозу НМГ после подтверждения беременности [24]. В отношении безопасности применения пероральных антикоагулянтов во время беременности (апиксабан, ривароксабан, дабигатран и фондапаринукс) данные отсутствуют, поэтому применение этих препаратов не рекомендуется [16].

Осложнения, ассоциированные с анти-SSA / Ro и анти-SSB / La. Скрининг на врожденную блокаду сердца плода у беременных, позитивных по анти-SSA / Ro и / или анти-SSB / La, с использованием УЗИ сердца плода должен начинаться на 16-й неделе гестации с повторением на 28-й неделе [3].

Врожденная полная атриовентрикулярная блокада (ВПАВБ) является необратимым явлением, почти всегда требующим кардиостимуляции, но специализированное

Противоревматические препараты, рекомендованные BSR и EULAR, для использования во время кормления грудью (Адаптировано нами по [3, 23, 24])

Класс лекарственных препаратов	Совместим с кормлением грудью	Считается, что польза превосходит риски	Противопоказан
Обезболивающие	Обычные НПВП, амитриптилин	Опиаты	-
Антитромботические	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, гепарина, варфарина,	-	Апиксабан, ривароксабан, дабигатран, фондапаринукс
Глюкокортикоиды	Преднизолон, метилпреднизолон	-	-
Обычные БМАРП	Гидроксихлорохин, сульфасалазин, азатиоприн, такролимус, циклоспорин	-	Метотрексат, циклофосфамид, микофенолата мофетил
Биологические БМАРП	Цертолизумаб пегол, инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб	Анакинра, канакинумаб, абатацепт, тоцилизумаб, ритуксимаб, белимумаб, устекинумаб	-
Таргетные синтетические БМАРП	-	-	Апремиласт, тофацитиниб, барицитиниб

Примечания: БМАРП – болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

лечение ассоциированного ревматического заболевания может улучшить исходы развития блокады для плода [14]. Фторированные ГК были использованы для лечения ранних стадий ВПАВБ, но польза от этой терапии не была доказана [14]. Прием гидроксихлорохина ассоциирован со снижением частоты рецидивов ВПАВБ при будущих беременностях после рождения плода с ВПАВБ и с меньшим количеством рожденных с ВПАВБ детей от матерей, носителей антител против SSA / Ro с или без СКВ [40]. Несердечные проявления неонатальной волчанки у новорожденных являются преходящими и специфического лечения не требуют.

Менеджмент обострений и дисфункций органов. Стандартное лечение обострений воспалительных ревматических заболеваний во время беременности заключается в лечении системными ГК с добавлением других БМАРП в зависимости от заболевания и типа проявлений (рис. 2). При воспалительном артрите добавление сульфасалазина и/или гидроксихлорохина подходит для поддержания контроля болезни [23]. При заболеваниях соединительной ткани или васкулитах назначение азатиоприна является более предпочтительным, а в случае волчаночного нефрита или цитопении можно использовать такролимус отдельно или в сочетании с ГК и / или другими БМАРП при беременности [23]. В случае тяжелого воспалительного ревматического заболевания у матери должны быть рассмотрены внутривенный иммуноглобулин и плазмаферез [3]. Также в этой ситуации следует рассматривать преждевременное родоразрешение для уменьшения неблагоприятных последствий хронической внутриутробной асфиксии, которые могут возникнуть в результате нарушения функции плаценты вследствие болезни матери.

Послеродовой менеджмент

Риск обострения после родов. Обострения воспалительных ревматических заболеваний после родов являются распространенным явлением, но значительно различаются по степени тяжести и времени возникновения: от нескольких дней до 3–6 мес после родов [19, 21] Доказательств того, что увеличение дозы ГК предотвращает обострение, не существует, но, возможно, обострения усугубляются при прекращении лечения пациентами из-за страха причинить вред ребенку при кормлении грудью.

Лекарственные препараты и кормление грудью. Препараты, которые можно использовать при беременности, обычно совместимы и с грудным вскармливанием, но эта совместимость проверялась лишь в нескольких исследованиях (табл. 4).

Цертолизумаб пегол является единственным ингибитором ФНО, лицензированным Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) и FDA для использования во время грудного вскармливания, поскольку он имеет минимальный процент попадания в грудное молоко [15]. Большинство обострений воспалительных ревматических заболеваний во время грудного вскармливания лечат путем введения или увеличения дозы перорального преднизолона или внутримышечного метилпреднизолона [58].

Гидроксихлорохин совместим с беременностью, и, хотя он попадает в грудное молоко, не существует доказательств нанесения вреда ребенку [3,23,24]. Сульфасалазин также обычно может использоваться матерями с различными воспалительными артритами во время кормления грудью. Тем не менее, следует принимать 5 мг фолиевой кислоты ежедневно во время беременности и лактации для предотвращения дефицита фолиевой кислоты у ребенка на фоне приема сульфасалазина [23].

Пациенты, получавшие НМГ во время беременности, должны продолжать прием этого препарата в течение 6 нед после родов, а пациенты, ранее принимавшие варфарин, могут возобновить прием этого препарата во время грудного вскармливания. Безопасность прямых пероральных антикоагулянтов (таких, как апиксабан, ривароксабан, дабигатран и фондапаринукс) во время кормления грудью неизвестна, поэтому эти препараты не рекомендуются во время кормления грудью [16].

Контрацепция

Контрацепция для женщин с воспалительными ревматическими заболеваниями должна быть обсуждена вскоре после родов, учитывая риск послеродового обострения. Это необходимо для предотвращения незапланированной беременности [3], поскольку продолжает бытовать мнение, что грудное вскармливание защищает от дальнейших беременностей. Наиболее подходящим методом контрацепции, вероятно, является метод, который пациентки использовали до беременности. Внутриматочная гормональнoвысвобождающая

	СКВ и другие АРЗ	РА и другие воспалительные артриты	АФС
Базовые лекарственные препараты	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты Гидроксихлорохин Витамин D ± Низкие дозы ГК	Гидроксихлорохин ± Сульфасалазин ± Ингибитор ФНО Витамин D	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты Низкомолекулярный гепарин Витамин D
Модификация лечения при умеренном обострении заболевания	± Азатиоприн ± Циклоспорин ± Такролимус ± ГК в умеренной дозе	± Низкие дозы ГК ± Другие биологические БМАРП	Рецидивирующий акушерский АФС ± Гидроксихлорохин
Модификация лечения при тяжелом обострении заболевания	± Высокие дозы ГК ± Циклофосфамид ± Плазмаферез ± в/в ИГ	± Высокие дозы ГК ± Циклоспорин ± Такролимус	Рецидивирующий тромбоз или катастрофический АФС ± Ритуксимаб ± в/в ИГ ± Плазмаферез

Рис. 2. Стратегия лечения воспалительных ревматических заболеваний во время беременности. Лечение во время беременности направлено на поддержание контроля над заболеванием и снижение риска неблагоприятных исходов беременности

Лекарства, которые совместимы с беременностью, следует продолжать принимать во время беременности и в случае обострения заболевания модифицировать препараты. Соответствующее лечение зависит от заболевания и типа проявления.

Примечания: ± – и / или; АФС – антифосфолипидный синдром; АРЗ – аутоиммунное ревматическое заболевание; в/в ИГ – внутривенный иммуноглобулин; ГК – глюкокортикоиды, РА – ревматоидный артрит; СКВ – системная красная волчанка.

спираль является эффективным и безопасным вариантом для большинства пациенток, за исключением пациенток с АФС, которым данный метод контрацепции является относительно противопоказаным. Предпочтительным методом контрацепции является использование барьерных методов. Риск инфекции у женщин, использующих внутриматочные устройства и БМАРП, достаточно низкий, за исключением лиц, чье поведение, независимо от заболевания и лечения, подвергает их повышенному риску.

ВЫВОДЫ

Беременность у пациенток с воспалительными ревматическими заболеваниями имеет положительные результаты, если женщины беременеют во время ремиссии заболевания и при соответствующей терапии. Высокая активность болезни

и обострения во время беременности связаны с повышенным риском ЗВРП, что приводит к малому гестационному возрасту плода и преждевременным родам. Во время беременности чрезвычайно важны скрининг и тщательный мониторинг активности заболевания, необходим постоянный контроль возможного развития преэклампсии, особенно у пациенток с гипертонической болезнью, РА или СКВ (особенно волчаночный нефрит и АФС).

Женщины с воспалительными ревматическими заболеваниями нуждаются в консультациях по поводу медикаментозной терапии перед планированием беременности, во время беременности и кормления грудью и должны осознавать риск послеродовых обострений. Однако при тщательном планировании, мониторинге и лечении большинство таких женщин могут иметь успешную беременность.

Сведения об авторах

Головач Ирина Юрьевна – Центр ревматологии, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, 03143, г. Киев, ул. Академика Заболотного, 21; тел.: (050) 654-21-88. E-mail: golovachirina@gmail.com

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6930-354X>

Егудина Елизавета Давидовна – Клиника современной ревматологии, 04070, г. Киев, ул. Спасская, 5; тел.: (099) 059-54-75. E-mail: elizavetaegudina@gmail.com

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Al-Salama ZT, Scott LJ. (2018) Baricitinib: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs*;78: 761–772.
- Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al. (2019) The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun. Rev.* 18: 406–414
- Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. (2017) EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 76, 476–485.
- Arkema EV, Palmsten K, Sjöwall C, et al. (2016) What to expect when expecting with systemic lupus erythematosus (SLE): a population-based study of maternal and fetal outcomes in SLE and pre-SLE. *Arthritis Care Res.* 68: 988–994.
- Berard A, Zhao JP, Shui I, Colilla S. (2018) Leflunomide use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Ann. Rheum. Dis.* 77: 500–509
- Berthelsen BG, Fjeldsoe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. (2010) Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology.* 49: 2225–2227.
- Bramham K, Hunt BJ, Bewley S, et al. (2011) Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. *J. Rheumatol.* 38: 1906–1913.
- Bundhun PK, Soogund MZ, Huang F. (2017) Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: a meta-analysis of studies published between years 2001–2016. *J. Autoimmun.* 79: 17–27.
- Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. (2015) Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 163(3):153–163.
- Carlin A, Alfrevic Z. (2008) Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 22: 801–823.
- Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, et al. (2010) Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum.* 62(5):1494–1503.
- Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. (2010) Case report: fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J. Crohns Colitis.* 4(5), 603–605.
- Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. (2006) Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum.* 54: 3640–3647.
- Clowse MEB, Eudy AM, Kiernan E, et

- al. (2018) The prevention, screening and treatment of congenital heart block from neonatal lupus: a survey of provider practices. *Rheumatology* 57(5):9–17.
15. Clowse ME, Förger F, Hwang C, et al. (2017) Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann. Rheum. Dis.* 76(11):1890–1896.
16. Cohen H, Arachchilage DR, Middeldorp S, et al. (2016) Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 14(8):1673–1676.
17. Coscia LA, Armenti DP, King RW, et al. (2015) Update on the teratogenicity of maternal mycophenolate mofetil. *J. Pediatr. Genet.* 4(2):42–55.
18. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Lupoglazoff JM, et al. (2004) Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group. *Arthritis Rheum.* 50(10):3187–3194.
19. de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, et al. (2009). Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum.* 60(11):3196–3206
20. Espinoza J, Kusanovic JP, Bahado-Singh R, et al. (2010). Should bilateral uterine artery notching be used in the risk assessment for preeclampsia, small-for-gestational-age, and gestational hypertension? *J. Ultrasound Med.* 29(7):1103–1115.
21. Eudy AM, Siega-Riz AM, Engel SM, et al. (2018) Effect of pregnancy on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 77(6):855–860.
22. Eudy AM, Jayasundara M, Haroun T, et al. (2018) Reasons for cesarean and medically indicated deliveries in pregnancies in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 27(3):351–356.
23. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. (2016) BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—part I: standard and biologic disease modifying antirheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology* 55(9):1693–1697.
24. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. (2016) BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology* 55:1698–1702.
25. Franceschini F, Cavazzana I. (2005) Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity* 38(1):55–63.
26. Golovach IY, Yehudina YD. (2019) Reproductive health and pregnancy problems of systemic lupus erythematosus. *Reproductive Endocrinology*. 6(50):56–64. [In Russ.] [Головач И.Ю. Егудина Е.Д. Проблемы репродуктивного здоровья и беременности при системной красной волчанке. *Репродуктивная эндокринология*. 2019;6(50):56–64.]
27. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. (2016) The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann. Rheum. Dis.* 75(5):795–810.
28. Gupta S, Gupta N. (2017) Sjogren syndrome and pregnancy: a literature review. *Perm. J.* 21:16–047.
29. Jethwa H, Lam S, Smith C, Giles I. (2019) Does rheumatoid arthritis really improve during pregnancy? A systematic review and metaanalysis. *J. Rheumatol.* 46:245–250.
30. Hyrich KL, Verstappen SMM. (2014) Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology*. 53:1377–1385.
31. Kemp MW, Newnham JP, Challis JG, et al. (2016) The clinical use of corticosteroids in pregnancy. *Hum. Reprod. Update.* 22:240–259.
32. Khnaba D, Rostom S, Lahlou R, et al. (2016) Sexual dysfunction and its determinants in Moroccan women with rheumatoid arthritis. *Pan Afr. Med. J.* 24:16.
33. Kim MY, Buyon JP, Guerra MM, et al. (2016) Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: results of the PROMISSE study. *Am J. Obstet. Gynecol.* 214(1):108.
34. Ko HS, Ahn HY, Jang DG, et al. (2011) Pregnancy outcomes and appropriate timing of pregnancy in 183 pregnancies in Korean patients with SLE. *Int. J. Med. Sci.* 8(7):577–583.
35. Kumar M, Ray L, Vemuri S, Simon TA. (2015) Pregnancy outcomes following exposure to abatacept during pregnancy. *Semin. Arthritis Rheum.* 45:351–356.
36. Leroy C, Rigot JM, Leroy M, et al. (2015) Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J. Rare Dis.* 10:136.
37. Lin HC, Chen SF, Lin HC, Chen YH. (2010) Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Ann. Rheum. Dis.* 69:715–717.
38. Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. (2018) Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, post-marketing, pharmacokinetic study. *Ann. Rheum. Dis.* 77(2):228–233.
39. Martinez F. (2017) Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation—ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Hum. Reprod.* 32:1802–1811.
40. Martinez-Sanchez N, Pérez-Pinto S, Robles-Marhuenda Á, et al. (2017) Obstetric and perinatal outcome in anti-Ro/SSA-positive pregnant women: a prospective cohort study. *Immunol. Res.* 65(2):487–494.
41. Mintz G, Niz J, Gutierrez G, et al. (1986) Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J. Rheumatol.* 13:732–739.
42. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 4(2):295–306.
43. Mouyis MA, Thornton CC, Williams D, Giles IP. (2017) Pregnancy outcomes in patients with psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* 44:128–129.
44. Murphy VE, Fittock RJ, Zarzycki PK, et al. (2007) Metabolism of synthetic steroids by the human placenta. *Placenta.* 28:39–46.
45. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. 4: Management of pregnancy with chronic hypertension. NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62651/> (2010).
46. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, et al. (2011) Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 6(11):2587–2598.
47. Nield LE, Silverman ED, Smallhorn JF, et al. (2002) Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40(4):796–802.
48. Ostensen M. (1992) The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 28:235–237.
49. Ostensen M, Andreoli L, Brucato A, et al. (2015) State of the art: reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun. Rev.* 14(5):376–386.
50. Ostensen M. (2017) Sexual and reproductive health in rheumatic disease. *Nat. Rev. Rheumatol.* 13:485–493.
51. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, et al. (2012). IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin. Dev. Immunol.* 2012:985646.
52. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. (2010) Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 8(2):237–242.
53. Podymow T, Joseph G. (2015) Preconception and pregnancy management of women with diabetic nephropathy on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Clin. Nephrol.* 83:73–79.
54. Reynaud Q, Lega JC, Mismetti P, et al. (2014) Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and metaanalysis. *Autoimmun. Rev.* 13(6):595–608.
55. Royle JG, Lanyon PC, Grainge MJ, et al. (2018) The incidence, prevalence, and survival of systemic sclerosis in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Clin. Rheumatol.* 37:2103–2111.
56. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, et al. (1996) Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br. J. Rheumatol.* 35(2):133–138.
57. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, et al. (2010) A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 5(11):2060–2068.
58. Soh MC, Nelson-Piercy C. (2015) High-risk pregnancy and the rheumatologist. *Rheumatology* 54:572–587.
59. Teng YKO, Bredewold EOW, Rabelink TJ, et al. (2018) An evidence-based approach to pre-pregnancy counselling for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 57(10):1707–1720.
60. Yee CS, Akil M, Khamashta M, et al. (2012) The BILAG2004-Pregnancy index is reliable for assessment of disease activity in pregnant SLE patients. *Rheumatology* 51(10):1877–1880.
61. Youngstein T, Hoffmann P, Gül A, et al. (2017) International multicentre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatology* 56(12):2102–2108.
62. Zaretsky MV, Alexander JM, Byrd W, Bawdon RE. (2004) Transfer of inflammatory cytokines across the placenta. *Obstet. Gynecol.* 103:546–550.
63. Zbinden A, van den Brandt S, Ostensen M, et al. (2018) Risk for adverse pregnancy outcome in axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: disease activity matters. *Rheumatology* 57:1235–1242.
64. Zuppa AA, Riccardi R, Frezza S, et al. (2017) Neonatal lupus: follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature. *Autoimmun. Rev.* 16:427–432.

Статья поступила в редакцию 24.02.2020

Стан лактації у породіль залежно від сімейного становища

В.В. Курочка, Н.П. Королюк, С.В. Бенюк

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

У статті представлено результати вивчення стану лактації у самотніх та заміжніх породіль.

Мета дослідження: оцінювання кількісного та якісного складу грудного молока у самотніх жінок на тлі застосування комплексного алгоритму лікувально-профілактичних заходів під час вагітності та пологів.

Матеріали та методи. Проведено оцінювання кількісного та якісного складу грудного молока: у 50 самотніх жінок – на тлі застосування запропонованого комплексного алгоритму (I основна група); у 50 самотніх жінок (II основна група) та 50 заміжніх жінок (група порівняння) – при загальноприйнятому веденні вагітності і пологів. Для вивчення стану лактації визначали у динаміці післяпологового періоду (1, 3-я і 7-а доба) показники, які відображають зміни кількості і якості материнського молока.

Результати. Оцінювання стану лактації виявило гіпогалактію та зниження якісного складу грудного молока, що проявлялось зниженням рівня лактози і лактоферину в 1,6 разу, трансферину – в 1,4 разу, загального білка і церулоплазміну – у 2,2 разу, казеїну – в 1,5 разу, ліпідів – у 2,1 разу, вітаміну С – в 1,8 разу і вітаміну Е – в 1,5 разу, а також вмісту IgG – у 2,1 разу, IgA – у 2,2 разу, IgM – в 1,9 разу у самотніх жінок.

Заключення. Використання запропонованого алгоритму у самотніх жінок покращило стан лактації, а саме: збільшення нормогалактії на 11%, зменшення гіпогалактії на 16%, відсутність агалактії, збільшення вмісту загального білка на 15,2%, ліпідів – на 17,3% та нормалізація концентрації імуноглобулінів А, М та G.

Ключові слова: самотні породіллі, післяпологовий період, лактація.

The state of lactation in women in labor, depending on marital status

V.V. Kurochka, N.P. Korolyuk, S.V. Beniuk

The article presents the results of a study of the state of lactation in single and married women in childbirth.

The objective: to assess the quantitative and qualitative composition of breast milk in single women on the background of a comprehensive algorithm of therapeutic and preventive measures during pregnancy and childbirth.

Materials and methods. The quantitative and qualitative composition of breast milk was assessed in 50 single women against the backdrop of the proposed complex algorithm (main group I), in 50 single women (main group II) and 50 married women (comparison group) with conventional pregnancy and childbirth. To study the state of lactation, the dynamics reflecting changes in the quantity and quality of breast milk were determined in the dynamics of the postpartum period (1, 3, and 7 days).

Results. Assessment of the state of lactation revealed hypogalactia and a decrease in the qualitative composition of breast milk, which was manifested by a decrease in the level of lactose and lactoferrin by 1.6 times, transferrin by 1.4 times, total protein and ceruloplasmin by 2.2 times, casein by 1.5 times, lipids 2.1 times, vitamin C 1.8 times and E 1.5 times, as well as the content of Ig G 2.1 times, Ig A 2.2 times, Ig M 1.9 times in single women.

Conclusions. Using the proposed algorithm in single women improved the state of lactation, increased normogalactia by 11%, decreased hypogalactia by 16%, the absence of agalactia, increased total protein content by 15.2%, lipids by 17.3% and normalized concentration of immunoglobulins A, M and G.

Key words: single mothers, postpartum period, lactation.

Состояние лактации у рожениц в зависимости от семейного положения

В.В. Курочка, Н.П. Королюк, С.В. Бенюк

В статье представлены результаты изучения состояния лактации у одиноких и замужних рожениц.

Цель исследования: оценка количественного и качественного состава грудного молока у одиноких женщин на фоне применения комплексного алгоритма лечебно-профилактических мероприятий во время беременности и родов.

Материалы и методы. Проведена оценка количественного и качественного состава грудного молока у 50 одиноких женщин на фоне применения предложенного комплексного алгоритма (I основная группа); у 50 одиноких женщин (II основная группа) и 50 замужних женщин (группа сравнения) при общепринятом ведении беременности и родов. Для изучения состояния лактации определяли в динамике послеродового периода (1, 3-и и 7-е сутки) показатели, отражающие изменения количества и качества материнского молока.

Результаты. Оценивание состояния лактации обнаружило гипогалактию и снижение качественного состава грудного молока, что проявлялось снижением уровня лактозы и лактоферрина в 1,6 раза, трансферрина – в 1,4 раза, общего белка и церулоплазмину – в 2,2 раза, казеина – в 1,5 раза, липидов – в 2,1 раза, витамина С – в 1,8 раза и витамина Е – в 1,5 раза, а также содержания IgG – в 2,1 раза, IgA – в 2,2 раза, IgM – в 1,9 раза у одиноких женщин.

Заключение. Использование предложенного алгоритма у одиноких женщин улучшило состояние лактации, а именно: увеличение нормогалактии на 11%, уменьшение гипогалактии на 16%, отсутствие агалактии, увеличение содержания общего белка на 15,2%, липидов – на 17,3% и нормализация концентрации иммуноглобулинов А, М и G.

Ключевые слова: одинокие роженицы, послеродовой период, лактация.

Сучасне покоління репродуктології відрізняється значною поширеністю екстрагенітальної патології, самотнього материнства, затримки статевого розвитку, психоневрологічних розладів. Особливістю сучасного акушерства є зменшення кількості практично здорових вагітних з психоемоційною та

функціональною зрілістю, спроможністю подолати випробування і навантаження під час виношування, пологів та у післяпологовий період [1, 5].

Перебіг вагітності у самотніх жінок ускладнюється невиношуванням, плацентарною дисфункцією, прееклампсією,

аномаліями пологової діяльності, дистресом плода, пологовим травматизмом матері, кровотечами під час пологів і у післяпологовий період, ранньою та пізньою гіпогалактиєю [2, 6].

Невід'ємною частиною репродуктивного процесу є грудне вигодовування, що фізіологічно забезпечує немовлятам адекватне харчування та виживання. Після народження дитини відбувається трансформація системи «мати–плацента–плід» в її постнатальний аналог «мати–грудна залоза–нативне молоко–дитина» зі збереженням генетичного зв'язку, який сформувався у період внутрішньоутробного розвитку. Надзвичайне розмаїття біологічно активних і захисних факторів жіночого молока забезпечує формування адаптаційного потенціалу дитини, впливає на фізичний, психічний та інтелектуальний розвиток, формує поведінкові реакції. Одним із головних чинників, що безпосередньо впливає на кількість та якісний склад материнського молока, є стан здоров'я жінки [4, 7].

З огляду на численні проблеми, що виникають у самотніх жінок протягом вагітності, пологів та у післяпологовий період, беззаперечно актуальним є формування етапної комплексної системи диференційованого підходу до діагностики, профілактики і спрямованої корекції акушерських та перинатальних ускладнень, зокрема гіпогалакції, і покращення якісного складу материнського молока [3].

Мета дослідження: оцінювання кількісного та якісного складу грудного молока у самотніх жінок на тлі застосування комплексного алгоритму лікувально-профілактичних заходів під час вагітності та пологів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведене оцінювання кількісного та якісного складу грудного молока:

- у 50 самотніх жінок на тлі застосування запропонованого комплексного алгоритму (I основна група),
- у 50 самотніх жінок (II основна група) та
- у 50 заміжніх жінок (група порівняння) – при загальноприйнятому веденні вагітності і пологів.

Для вивчення стану лактації визначали у динаміці післяпологового періоду (1, 3-я і 7-а доба) показники, які відображають зміни кількості і якості материнського молока. Визначення об'єму молока проводили шляхом зважування новонароджених до і після годування, а також встановлювали кількість зціджуваного молока. Оцінювання лактози проводили йодометричним методом, заснованим на взаємодії між альдегідною групою молочного цукру з йодом у лужному середовищі. Вивчення вмісту загального білка і ліпідів проводили за загальноприйнятою методикою. Визначення вітамінів С та Е у молоці виконували спектрофотометричним методом. Концентрації імуноглобулінів класів G, A, M у молоці встановлювали методом імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів реагентів «Тест-система імуноферментна для визначення кількості IgG, IgA, IgM у сироватці крові людини». Концентрації лактоферину, трансферину і церулоплазміну визначали методом радіальної імунодифузії у гелі. Результати реакції вираховували вимірюванням діаметра кільця преципітації та обчислювали на комп'ютері.

Самотнім жінкам (I основна група) застосовували удосконалений алгоритм ведення вагітності і пологів, що включав:

- ранню консультацію перинатального психолога з розробленням індивідуального плану ведення вагітності і пологів;
- раннє взяття на облік у жіночій консультації та переконання у пролонгуванні вагітності;
- проведення клініко-функціонального обстеження і обговорення всіх питань;
- відвідування акушерського стаціонару у 36–37 тиж вагітності для огляду пологових залів і проведення індивідуальної підготовки до пологів з підтримкою родини або психолога;

- основні психотерапевтичні методики: гіпноугестивна психотерапія, аутогенне тренування, прийоми раціонально-когнітивної, поведінкової, позитивної психотерапії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було проведено аналіз і оцінювання стану лактації на підставі вивчення якісних і кількісних показників грудного молока у динаміці післяпологового періоду на 1, 3-ю і 7-у добу у 50 самотніх породіль, яким застосовували запропонований алгоритм ведення вагітності та пологів (I основна група), у 50 самотніх жінок, у яких використовували загальноприйняте ведення вагітності та пологів (II основна група), та у 50 заміжніх породіль (група порівняння).

Отримані дані свідчать, що достовірні відмінності між об'ємом грудного молока у жінок групи порівняння та I основної групи на тлі комплексного застосування лікувально-профілактичних заходів відсутні протягом 7 днів спостереження ($p > 0,05$). У II основній групі спостерігається зменшення кількості грудного молока в 1,4 разу на 1-у добу, в 1,2 разу – на 3-ю добу; в 1,4 разу – на 7-у добу порівняно з аналогічним показником жінок групи контролю, що свідчить про негативний вплив позашлюбної вагітності на кількісний показник лактації.

Ступінь зменшення об'єму грудного молока був виражений у жінок II основної групи. Така тенденція спостерігалася як на першу добу (I основна група – $73,4 \pm 6,2$ мл; II основна група – $40,4 \pm 2,8$ мл, група порівняння – $78,6 \pm 2,4$ мл), так і на 7-й день після пологів (I основна група – $394,7 \pm 14,3$ мл; II основна група – $241,7 \pm 19,5$ мл; група порівняння – $386,2 \pm 9,8$ мл; $p < 0,05$).

Отримані результати свідчать про позитивний вплив розробленого нами комплексного алгоритму ведення вагітності та пологів у самотніх жінок на кількісний стан лактації. Серед основних показників якості грудного молока було звернуто увагу на найбільш інформативні параметри, які використовуються як з наукового, так із практичного погляду.

Ступінь зменшення рівня лактози не залежав від алгоритму ведення вагітності та пологів протягом усього періоду, що вивчається ($p < 0,05$).

Вміст церулоплазміну у грудному молоці достовірно не відрізнявся між I основною групою та групою порівняння. При загальноприйнятій тактиці ведення вагітності у самотніх жінок констатовано зниження у 1,5–2 рази вмісту даного параметра як на першу добу (до $0,1 \pm 0,01$ г/л; $p < 0,05$), так і на 5–7-у добу (до $0,1 \pm 0,01$ г/л; $p < 0,05$) порівняно з I основною групою та групою порівняння.

Аналогічну закономірність спостерігали і під час оцінювання вмісту трансферину у грудному молоці – достовірне зменшення тільки у II основній групі протягом усього досліджуваного періоду (до $1,4 \pm 0,1$ г/л; $p < 0,05$).

Достатньо інформативним показником якісного стану грудного молока є рівень загального білка. Так, у групах було відзначено достовірне зниження цього параметра, однак з різним ступенем достовірності: 1-а доба – I основна група – $15,2 \pm 2,1$ г/л; II основна група – $12,1 \pm 1,0$ г/л ($p < 0,05$) та група порівняння – $17,3 \pm 1,6$ г/л ($p < 0,01$) та 5–7-а доба – I основна група – $10,3 \pm 1,2$ г/л; II основна група – $6,4 \pm 0,5$ г/л ($p < 0,05$) і група порівняння – $9,1 \pm 0,8$ г/л ($p < 0,01$).

Рівень казеїну у грудному молоці достовірно не відрізнявся залежно від тактики ведення вагітності та пологів ($p > 0,05$). Однак вже з третьої доби спостерігалася достовірне зниження цього параметра тільки у самотніх жінок при загальноприйнятій тактиці ведення вагітності (до $1,4 \pm 0,1$ г/л; $p < 0,05$).

Безумовно, одним з найбільш інформативних показників якості грудного молока є вміст ліпідів. При цьому слід констатувати достовірне зменшення параметра, що ви-

вчається, в обох основних групах, тільки з різним ступенем достовірності: 1-а доба – I основна група – $23,2 \pm 3,0$ г/л; II основна група – $15,2 \pm 1,4$ г/л ($p < 0,05$) та група порівняння – $20,4 \pm 1,2$ г/л ($p < 0,01$), а також 5–7-а доба – I основна група – $37,1 \pm 3,2$ г/л; II основна група – $23,8 \pm 2,1$ г/л ($p < 0,05$) і група порівняння – $36,8 \pm 1,5$ г/л ($p < 0,01$).

Під час оцінювання вмісту вітаміну С у грудному молоці на першу добу можна відзначити відсутність достовірних змін між групами залежно від тактики ведення вагітності та пологів ($p > 0,05$). Надалі, вже з третьої доби, фіксували достовірне зниження цього важливого параметра, але з різним ступенем достовірності – I основна група – $78,6 \pm 6,4$ мкмоль/л; II основна група – $50,4 \pm 4,1$ мкмоль/л та група порівняння – $72,4 \pm 5,4$ мкмоль/л, а також 5–7-ї доби – I основна група – $82,4 \pm 7,4$ мкмоль/л; II основна група – $49,5 \pm 3,2$ мкмоль/л; група порівняння – $68,4 \pm 4,1$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

Під час оцінювання вмісту вітаміну Е у грудному молоці встановлено відсутність достовірних змін між показниками II основної групи та групи порівняння протягом усього періоду, що вивчається ($p > 0,05$). З третьої доби цей параметр був достовірно знижений у самотніх породіль при загальноприйнятій методиці ведення вагітності та пологів (до $1,7 \pm 0,1$ г/л; $p < 0,05$), що також зберігалось і на 7-у добу (до $1,8 \pm 0,1$ г/л; $p < 0,05$).

У наступній частині даного дослідження було вивчено вміст IgG у грудному молоці. Отримані результати свідчать про відсутність достовірних змін між показниками I основної групи та групи порівняння протягом усього періоду, що вивчається ($p > 0,05$). На відміну від цього, у II основній групі спостерігалось достовірне зниження даного важливого параметра з першої доби (до $0,3 \pm 0,01$ г/л; $p < 0,05$) і на 7-у добу після пологів (до $0,1 \pm 0,01$ г/л; $p < 0,05$).

Так, на першу добу у II основній групі констатували достовірне зменшення вмісту IgA (до $2,1 \pm 0,2$ г/л; $p < 0,05$). З третьої доби післяпологового періоду достовірні зміни виявляли уже у всіх групах: I основна група – $0,9 \pm 0,1$ г/л; II основна група – $0,5 \pm 0,04$ г/л ($p < 0,05$) та група порівняння – $0,8 \pm 0,05$ г/л ($p < 0,01$), а також 7-ї доби (I основна група –

$1,3 \pm 0,1$ г/л; II основна група – $0,7 \pm 0,05$ г/л; $p < 0,05$ та група порівняння – $1,2 \pm 0,1$ г/л; $p < 0,01$).

Також було оцінено вміст IgM у грудному молоці. Отримані результати свідчать про відсутність достовірних змін між показниками I основної групи та групи порівняння протягом усього періоду, що вивчається ($p > 0,05$). Порівняно з цим у II основній групі слід відзначити достовірне зниження цього параметра протягом усього періоду, що вивчається (до $0,2 \pm 0,01$ г/л; $p < 0,05$).

На заключному етапі було проаналізовано зміни вмісту пролактину у сироватці крові обстежених жінок. Під час аналізу отриманих результатів привертає увагу достовірне зниження даного параметра у II основній групі, однак з різним ступенем достовірності: 1-а доба – I основна група – $3241,4 \pm 124,5$ нмоль/л; II основна група – $2871,4 \pm 108,6$ нмоль/л ($p < 0,05$) та група порівняння – $3173,1 \pm 120,8$ нмоль/л ($p < 0,01$), а також 5–7-а доба – I основна група – $4901,6 \pm 138,7$ нмоль/л; II основна група – $3218,6 \pm 120,5$ нмоль/л та група порівняння – $4075,6 \pm 128,6$ нмоль/л.

Результати проведених досліджень свідчать про позитивний вплив запропонованого нами комплексного алгоритму ведення вагітності та пологів на кількісні і якісні зміни лактації у самотніх жінок (I основна група), що є дуже важливим для перебігу постнатальної адаптації новонароджених.

ВИСНОВКИ

Оцінювання стану лактації виявило гіпогалактію та зниження якісного складу грудного молока, яке проявлялось зменшенням рівня лактози і лактоферину в 1,6 разу, трансферину – в 1,4 разу, загального білка і церулоплазміну – у 2,2 разу, казеїну – в 1,5 разу, ліпідів – у 2,1 разу, вітаміну С – в 1,8 разу і вітаміну Е – в 1,5 разу, а також вмісту IgG – у 2,1 разу, IgA – у 2,2 разу, IgM – в 1,9 разу у самотніх жінок.

Використання запропонованого алгоритму у самотніх жінок покращило стан лактації, а саме: збільшення нормогалактії на 11%, зменшення гіпогалактії на 16%, відсутність агалактії, збільшення вмісту загального білка на 15,2%, ліпідів – на 17,3% та нормалізація концентрації імуноглобулінів А, М та G.

Сведения об авторах

Курочка Валентина Валерьевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: kurochkav@mail.ru, ag3nmu@gmail.com
ORCID ID 0000-0001-6800-310X

Королюк Наталья Петровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7

Бенюк Светлана Васильевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: ag3nmu@gmail.com
ORCID ID 0000-0003-4273-3934

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Абольян Л.В. Современные аспекты грудного вскармливания / Л.В. Абольян, С.В. Новикова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 80–83.
- Бенюк В.А. Алгоритмы в акушерстве и гинекологии / В.А. Бенюк, М.В. Макаренко, Е.А. Дындарь, И.А. Усевич, Д.А. Говсеев // Справочник врача. – К.: ТОВ «Доктор-Медиа», 2019. – 510 с.
- Бенюк В.О. Немедикаментозная профилактика перинатальных осложнений / В.О. Бенюк, С.М. Мельников, Т.Р. Николюк, О.А. Диндар, Я.В. Синица // Збірник наукових праць «Асоціація акушерів-гінекологів України». – К., 2002. – С. 128–131.
- Ингерлейб М.Б. Полный справочник анализов и исследований в медицине / М.Б. Ингерлейб. – М.: Омега-Л, 2014. – 500 с.
- Маланчук Л.М. Дисгормональні захворювання жіночої репродуктивної системи – проблема сьогодення / Л.М. Маланчук, Г.О. Кривицька // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2015. – № 2. – С. 124–128.
- Abraham S. The obesity problem / S. Abraham // IN. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 338, № 16. – P. 1158–1160.
- Ogden C. L. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States / C.L. Ogden, M.D. Carroll, B.K. Kit, K.M. Flegal // JAMA. – 2014. – Vol. 311. – P. 806–814.

Статья поступила в редакцию 05.03.2020

Результати лікування хворих з поліпами ендометрія при застосуванні диференційованого підходу

В.О. Бенюк, В.С. Ярмак, Ю.Г. Друпп, Т.В. Ковалюк

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

Проблема лікування поліпів ендометрія залишається актуальною, бо зумовлена високими ризиками малігнізації та стійкою тенденцією до підвищення частоти рецидивів і становить від 26% до 78% серед жінок різних вікових категорій.

Мета дослідження: зниження частоти рецидивів поліпів ендометрія шляхом впровадження диференційованої тактики лікування хворих з поліпами ендометрія на підставі вивчення нових ланок патогенезу.

Матеріали та методи. Проведено клініко-лабораторне обстеження та лікування 66 жінок з встановленим діагнозом поліпозу ендометрія у віці 24–43 років, які надалі були розподілені на дві статистично рівнозначні групи: А (n=34) та В (n=32). Усі жінки отримували лікування згідно з чотириетапним алгоритмом чинного Наказу МОЗ України № 676 від 31.12.2004 року. Відмінність у веденні пацієнток групи А полягала в тому, що їхнє лікування доповнювали імунomodulatory терапією. На першому етапі дослідження додатково виконували гістерорезектоскопію, отримували зразки ендометрія для визначення виду його патології, розроблення імуногістохімічного профілю ендометрія з встановленням рецепторного фенотипу, виявлення запального процесу, а також визначення стану системи апоптозу та APUD-системи ендометрія.

Результати. Активний гістологічний скринінг стану ендометрія продемонстрував, що ознаки хронічного ендометриду (позитивна реакція маркерів CD-138 та CD-68) у жінок з поліпом ендометрія та фізіологічним фоном ендометрієм через 3 міс лікування спостерігалися у 26,5% хворих групи А. Це зумовило проведення повторного курсу лікування за результатами даних вірусно-бактеріологічного обстеження. У групі В цей показник становив 46,9%. У всіх обстежених жінок на тлі застосування гестагенів відзначені зміни у рецепторному фенотипі ендометрія, які проявлялись зниженням кількості рецепторів до прогестерону в епітелії залоз у середньому в 1,4 разу. Разом з тим рівні експресії протеїну Bcl-2 та EC-клітин не мали статистичних відмінностей, оскільки у фонному ендометрії були відсутні ознаки проліферації, у тому числі локальні.

Вірусно-бактеріальний скринінг дослідження засвідчив різке зменшення кількості патогенів в ендометрії, але під час досліджень у пацієнток обох груп визначали вірусно-бактеріальні асоціації. Бактеріальний скринінг виявив наявність анаеробної мікрофлори. Дослідження рівня фактора некрозу пухлини у змивах з порожнини матки встановило односпрямовану тенденцію з динамікою показника CD-138.

Результати терапії хворих з поліпом ендометрія та фізіологічним ендометрієм продемонстрували, що повний ефект лікування у групі А (антибактеріальна терапія з гестагенами + імунomodulatory терапія) був визначений через рік у 85,2% хворих, у 14,8% жінок спостерігали рецидив поліпа ендометрія; у групі В, де пацієнти отримували тільки антибактеріальну терапію з гестагенами, рецидив зафіксували у 37,5% пацієнток.

Заключення. Визначаючи тактику диференційованого лікування поліпів ендометрія, необхідно враховувати результати імуногістохімічного дослідження та вірусно-бактеріологічного контролю стану ендометрія. Це дозволяє покращити результати лікування поліпів ендометрія з 62,5% до 85,2%, та є профілактикою розвитку рецидиву поліпа ендометрія.

Ключові слова: поліпи ендометрія, гістероскопія, імуногістохімічне дослідження ендометрія, система апоптозу, APUD-система ендометрія, вірусно-бактеріальний скринінг.

Results of treatment of patients with endometrial polyps using a differentiated approach

V. Benyuk, V. Yarmak, Yu. Drupp, T. Kovalyuk

The problem of treatment of endometrial polyps remains relevant, because it has high risks of malignancy and a steady tendency to increase the frequency of relapses and is inherent from 26 to 78% in women of different age categories.

The objective: is to reduce the frequency of relapses of endometrial polyps by introducing a differentiated treatment strategy for patients with endometrial polyps based on the study of new pathogenesis links.

Materials and methods. Clinical and laboratory examinations and treatment of 66 women diagnosed with endometrial polyp at the age of 24–43 years were carried out, which were further divided into two statistically equivalent groups: A (n=34) and B (n=32). All women received treatment according to the 4-stage algorithm of the current order of the Ministry of health of Ukraine № 676 dated 31.12.2004. The difference in the management of group A patients was that their treatment was supplemented by immunomodulatory therapy. At the first stage of the study, additional hysteroscopy was performed, endometrial samples were obtained to determine its type of pathology, develop an immunohistochemical profile of the endometrium with the establishment of a receptor phenotype, identify the inflammatory process, and determine the state of the apoptosis system and the APUD system of the endometrium.

Results. Active histological screening of the endometrial condition showed that signs of chronic endometritis (positive reaction of CD-138 and CD-68 markers) in women with endometrial polyp with physiological background endometrium were observed in 26.5% of group A patients after 3 months of treatment, which required a repeat course of treatment based on the results of viral and bacteriological examination. In group B, this rate was 46.9%. All the examined women, against the background of the use of gestagens, showed changes in the endometrial receptor phenotype, which were manifested by a decrease in the number of progesterone receptors in the glandular epithelium by an average of 1.4 times. However, the expression levels of Bcl-2 protein and EC cells had no statistical differences, since there were no signs of proliferation in the background endometrium, including local ones. Viral-bacterial screening of the study showed a sharp decrease in the number of pathogens in the endometrium, but in studies of patients of both groups, viral-bacterial associations were determined. Bacterial screening revealed the presence of anaerobic microflora. The study of the level of tumor necrosis factor in flushes from the uterine cavity indicated a unidirectional trend with the dynamics of the CD-138 index. The results of treatment of patients with endometrial polyp with physiological endometrium showed that the full effect of treatment in group A (antibacterial therapy with gestagens + immunomodulatory therapy) was determined after a year in 85.2% of patients, 14.8% of women had a relapse of endometrial polyp, in the group where patients received only antibacterial therapy with gestagens – a relapse was diagnosed in 37.5% of patients.

Conclusion. Determining the tactics of differentiated treatment of endometrial polyps, it is necessary to take into account the results of immunohistochemical research and viral-bacterial control of the endometrial condition, which allows improving the results of treatment of endometrial polyps from 62.5% to 85.2%, and is a prevention of relapse of endometrial polyp.

Key words: endometrial polyps, hysteroscopy, endometrial immunohistochemical examination, apoptosis system, endometrial APUD system, viral-bacterial screening.

Результаты лечения больных с полипами эндометрия при применении дифференцированного подхода

В.А. Бенюк, В.С. Ярмак, Ю.Г. Друпп, Т.В. Ковалюк

Проблема лечения полипов эндометрия остается актуальной, поскольку обусловлена высокими рисками малигнизации и устойчивой тенденцией к росту частоты рецидивов и составляет от 26 до 78% среди женщин разных возрастных категорий.

Цель исследования: снижение частоты рецидивов полипов эндометрия путем внедрения дифференцированной тактики лечения больных с полипами эндометрия на основе изучения новых звеньев патогенеза.

Материалы и методы. Проведено клинико-лабораторное обследование и лечение 66 женщин с установленным диагнозом полипоза эндометрия в возрасте 24–43 года, которые в дальнейшем были распределены на две статистически равнозначные группы: А (n=34) и В (n=32). Все женщины получали лечение согласно четырехэтапному алгоритму действующего Приказа МЗ Украины № 676 от 31.12.2004 года. Отличие в ведении пациенток группы А заключалось в том, что их лечение дополняла иммуномодулирующая терапия. На первом этапе исследования дополнительно выполняли гистерорезектоскопию, получали образцы эндометрия для определения вида его патологии, разработки иммуногистохимического профиля эндометрия с установлением рецепторного фенотипа, выявления воспалительного процесса, а также определения состояния системы апоптоза и APUD-системы эндометрия.

Результаты. Активный гистологический скрининг состояния эндометрия показал, что признаки хронического эндометрита (положительная реакция маркеров CD-138 и CD-68) у женщин с полипом эндометрия и физиологическим фоновым эндометрием через 3 мес лечения наблюдались у 26,5% больных группы А. Это обусловило проведение повторного курса лечения по результатам данных вирусно-бактериологического обследования. В группе В этот показатель составил 46,9%. У всех обследованных женщин на фоне применения гестагенов отмечены изменения в рецепторном фенотипе эндометрия, которые проявлялись уменьшением количества рецепторов к прогестерону в эпителии желез в среднем в 1,4 раза. Вместе с тем уровни экспрессии протейна Bcl-2 и EC-клеток не имели статистических различий, поскольку в фоновом эндометрии отсутствовали признаки пролиферации, в том числе локальные.

Вирусно-бактериальный скрининг исследования показал резкое уменьшение количества патогенов в эндометрии, но при исследованиях у пациенток обеих групп определяли вирусно-бактериальные ассоциации. Бактериальный скрининг выявил наличие анаэробной микрофлоры. Исследование уровня фактора некроза опухоли в смывах из полости матки указало на однонаправленную тенденцию с динамикой показателя CD-138. Результаты лечения больных с полипом эндометрия и физиологическим эндометрием продемонстрировали, что полный эффект лечения в группе А (антибактериальная терапия с гестагенами + иммуномодулирующая терапия) был определен через год у 85,2% больных, у 14,8% женщин наблюдали рецидив полипа эндометрия; в группе В, где пациенты получали только антибактериальную терапию с гестагенами, рецидив зафиксировали у 37,5% пациенток.

Заключение. Определяя тактику дифференцированного лечения полипов эндометрия, необходимо учитывать результаты иммуногистохимического исследования и вирусно-бактериологического контроля состояния эндометрия, что позволяет улучшить результаты лечения полипов эндометрия с 62,5% до 85,2% и является профилактикой рецидива полипа эндометрия.

Ключевые слова: полипы эндометрия, гистероскопия, иммуногистохимическое исследование эндометрия, система апоптоза, APUD-система эндометрия, вирусно-бактериальный скрининг.

Проблема лікування поліпів ендометрія (ПЕ) залишається особливо актуальною, бо зумовлена високими ризиками малигнізації та стійкою тенденцією до зростання частоти рецидивів і становить від 26% до 78% серед жінок різних вікових категорій [5, 6, 9].

Сучасна концепція розвитку ПЕ ґрунтується на можливій ролі у ньому рецепторних порушень в ендометрії, матриксних металопротеїназ та цитокінів, гормононезалежної проліферації, запалення, зниження апоптозу, патологічного неопангіогенезу, порушень імунного статусу в ендометрії тощо [4, 7, 8, 10–12].

Отже, зрозуміла необхідність більш ретельного вивчення зазначеної проблеми, особливо враховуючи її соціальну значущість, тому що в Україні кількість жінок із гіперпроліферативними процесами ендометрія становить від 5 до 25% серед пацієнток акушерсько-гінекологічного профілю [1, 2].

Мета дослідження: зниження частоти рецидивів поліпів ендометрія шляхом впровадження диференційованої тактики лікування хворих з поліпами ендометрія на підставі вивчення нових ланок патогенезу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставлених завдань було проведено клініко-лабораторне обстеження та лікування 66 жінок з встановленим діагнозом поліпозу ендометрія у віці 24–43 роки, які надалі були розподілені на дві статистично зіставні групи: А (n=34) та В (n=32).

Усі жінки отримували лікування згідно з чинним Наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. Алгоритм лікування передбачав чотири основних етапи.

Перший етап – гістероскопічне видалення поліпа та ділянок видозміненого ендометрія з подальшим патоморфологічним дослідженням з метою визначення алгоритму лікування залежно від виявленого патологічного процесу з наступним

проведенням комплексного протизапального, антибактеріально-протівірусного лікування.

Другий етап – призначення гормональної терапії, спрямованої на пригнічення росту ендометрія.

Третій етап – призначення препаратів, спрямованих на оптимізацію гормонального фону задля попередження гіперестрогенних станів.

Четвертий етап – тривале спостереження після призначення гормональної терапії (п'ять років) та піврічне спостереження після хірургічного лікування у диспансерних умовах.

Перший етап окрім загальноклінічного обстеження передбачав виконання гістерорезектоскопії з метою отримання зразків ендометрія для визначення виду його патології та з подальшим визначенням імуністохімічного профілю ендометрія (ІГХПЕ) та патоморфологічним дослідженням.

До алгоритму МОЗ було додатково застосовано імуністохімічне дослідження стану ендометрія, імуністохімічного профілю з встановленням рецепторного фенотипу, виявленням запального процесу, а також визначенням стану системи апоптозу та APUD-системи ендометрія з подальшим призначенням відповідної терапії.

Ураховуючи, що аналіз рецепторного статусу у дослідженні виявив фізіологічний рівень рецепторів до прогестерону (RP-рецептори) у фоновому ендометрії (показник експресії RP-рецепторів перевищував стобальну межу за шкалою HISTOScore), то хворим обох груп додатково до основної схеми лікування включали дидрогестерон по 20 мг на добу з 5-го по 25-й день менструального циклу.

Відмінність у веденні пацієнток групи А полягала в тому, що їхнє лікування доповнювала імуністохімічна терапія з використанням індукторів інтерферону (циклоферон за схемою).

Лабораторно проводили вивчення показників клінічного аналізу крові, загального аналізу сечі, біохімічних показників та гемостазіограми, глюкози крові, вмісту гормонів, бактері-

оскопії піхвових виділень. Дослідження крові на вміст гормонів проводили з використанням наборів для твердофазового хемілюмінесцентного дослідження.

Гістерорезектоскопію виконували з вишкрібанням стінок порожнини матки та пайпель-біопсією ендометрія. Для контрольного патоморфологічного дослідження контамінації ендометрія порожнини матки проводили вакуум-аспірацію ендометрія із застосуванням аспіраційних кюреток «Pipelle de Cornier» (Франція) та вакуумної аспіраційної системи «Iras MVAPlus» (Тайвань).

Морфологічні види поліпів визначали згідно з класифікацією гіперпластичних процесів слизової оболонки матки.

Для виконання імуногістохімічної реакції застосовували універсальний пероксидазний метод DAKO LSAB + kit (Dakocorporation USA).

Для імуногістохімічного дослідження ендометрія у якості первинних імунних сироваток використовували:

- мишачі моноклональні антитіла до естрогенових ER (клон 1d5; «Dako», USA) і прогестеронових PR-рецепторів (клон 1A6; «Dako», USA);

- мишачі моноклональні антитіла до BCL-2 (клон 124; «Dako», USA);

- CD68 – маркер макрофагальних клітин («Dako», USA);
- мишачі МКА (моноклональні антитіла) до P53 (клон DO-7; «Dako», USA);

- мишачі МКА до EC (клон DO-EC; «Dako», USA);
- VEGF – СЕФ (судинний ендотеліальний фактор «Dako», USA);

- CD138 – МПК (маркер плазматичних клітин «Dako», USA).

Контрольний зріз обробляли неімунною сироваткою («Dako», USA).

Поширення імуногістохімічної мітки ER, PR і Ki-67, Bcl-2 оцінювали за методикою гістологічного розрахунку quickscore.

Мікробіологічні дослідження виконували згідно з Наказом № 4 МОЗ України 1996 р. та № 59 МОЗ України 10.02.2003 р.

Вміст цитокінів визначали шляхом отримання змивів з порожнини матки. Біохімічні дослідження проводили в рідині над осадом, а результати перераховували на 1 мг білка змивів.

Статистичне оброблення виконували на персональному комп'ютері за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel та пакета програм StatisticaforWindowsv. 10.0, StatSoft Inc. (США). Критичний рівень достовірності нульової гіпотези оцінювали як $p < 0,05$ (95% рівень значущості). Отримані показники опрацьовували методом варіаційної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Активний гістологічний скринінг стану ендометрія засвідчив, що ознаки хронічного ендометриту (позитивна реакція маркерів CD-138 та CD-68) у жінок з поліпом ендометрія та фізіологічним фоновим ендометрієм через 3 міс лікування спостерігалася у 9 (26,5%) з 34 хворих групи А. Це визначило тактику проведення повторного курсу лікування з урахуванням даних вірусно-бактеріологічного обстеження. У групі В з 32 пацієнток цей показник становив 15 (46,9%), що на 20,4% більше, ніж у групі А.

Особливості імуногістохімічного профілю ендометрія у жінок групи А до та після лікування були такі:

- показники PR-епітелію у балах HISTOScore до лікування становили $218 \pm 7,6$ та $154,1 \pm 6,7$ – після лікування;

- ER-епітелій у балах HISTOScore – $202,3 \pm 9,5$ та $168,8 \pm 12,7$ відповідно;

- EC-клітини у полі зору – $4,1 \pm 0,08$ та $3,7 \pm 0,09$ відповідно;

- Bcl-2 у балах – $1,8 \pm 0,05$ та $1,5 \pm 0,04$ відповідно;

- експресія CD-138 у відсотках – $15,2 \pm 1,5$ у всієї групи (n=34) та $6,9 \pm 1,5$ (n=9) відповідно;

- експресія CD-68 у відсотках – $12,7 \pm 3,1$ до лікування та $5,8 \pm 1,3$ – після лікування.

Вивчення імуногістохімічного профілю ендометрія у жінок групи В до та після лікування виявили, що:

- показники PR-епітелію у балах становив до лікування $211,2 \pm 8,9$ та $159,8 \pm 9,1$ – після лікування;

- ER-епітелій у балах – $188,2 \pm 8,9$ та $164,8 \pm 8,7$ відповідно;

- EC-клітини у полі зору – $4,8 \pm 0,087$ та $3,9 \pm 0,08$ відповідно;

- Bcl-2 у балах – $1,9 \pm 0,06$ та $1,7 \pm 0,05$ відповідно;

- експресія CD-138 у відсотках – $15,1 \pm 1,4$ у всієї групи (n=32) та $7,9 \pm 1,4$ (n=15) відповідно;

- експресія CD-68 у відсотках – $13,9 \pm 3,2$ до лікування та $4,9 \pm 1,2$ – після лікування.

Отже, у всіх обстежених пацієнток на тлі застосування дидрогестерону відзначено зміни в рецепторному фенотипі ендометрія, які проявлялись зниженням кількості рецепторів до прогестерону в епітелії залоз у середньому в 1,4 разу і мали, на наш погляд, компенсаторний характер.

Рівень експресії ER в обох групах на тлі застосування прогестинів знизився у середньому в 1,2 разу. Разом з тим рівні експресії протеїну Bcl-2 та EC-клітин внутрішньотканниної APUD-системи не мали статистичних відмінностей, оскільки у фоновому ендометрії відсутні ознаки проліферації, у тому числі локальні.

Окремо слід зазначити отримані дані щодо CD-138. Треба наголосити, що в його оцінюванні має значення не загальний рівень маркера в групі, а кількість хворих з позитивними показниками. Даний імуногістохімічний критерій є негативним у нормі і підвищується у разі розвитку хронічного ендометриту. При цьому, як встановили наші дослідження, «класичні» патоморфологічні ознаки даної патології можуть бути представлені не у повному обсязі.

Динаміка вмісту фактора некрозу пухлини (ФНП) у змивах з порожнини матки, виражена у пг/мл, була наступною. У групі А – $41,1 \pm 5,3$ (n=34) до лікування та $13,6 \pm 1,7$ (n=9) – після лікування. Відповідно у групі В ці показники були наступними – $39,9 \pm 4,5$ (n=32) до лікування та $26,1 \pm 7,2$ (n=15) – після лікування.

Дослідження рівня ФНП у змивах з порожнини матки виявило односпрямовану тенденцію з динамікою показника CD-138. Після проведеного лікування спостерігали зменшення його рівня у 3 рази у групі А та в 1,5 разу – у групі В.

Важливо наголосити, що підвищення рівня ФНП має прямо спрямовану тенденцію з рівнем CD-138, чітко корелює з його рівнем й може бути застосоване як додатковий критерій наявності запального процесу в ендометрії. Разом з тим слід зазначити, що рівень даного маркера може бути підвищений при гіперпроліферативних процесах ендометрія та при атипії ендометрія, що потребує інтегративного оцінювання отриманих даних.

Комплексний вірусно-бактеріальний скринінг дослідження зафіксував різке зменшення кількості патогенів у контамінації ендометрія, але під час досліджень у пацієнтів обох груп визначали вірусно-бактеріальні асоціації. Бактеріальний скринінг виявив наявність анаеробної мікрофлори: Prevotella spp. – 3 випадки у групі А та 5 – у групі В; Veillonella spp. – 2 випадки у групі А та 4 – у групі В; Peptostreptococcus spp. – 1 і 2 випадки відповідно та Gardnerella vaginalis – 2 та 3 випадки відповідно. Це стало приводом для проведення відповідної антибактеріальної терапії.

Дослідження контамінації матки методом ПЛР встановило наявність вірусної інфекції – ВПГ I та II типу, ЦМВ, ВПЛ. Вірусно-бактеріальна структура біоптату ендометрія

за результатами дослідження методом ПЛР через 3 міс після лікування продемонструвала, що ВПГ I та II виявляли у 7,8% жінок групи А та 7,6% жінок групи В, ЦМВ – у 2,9% та 2,6% жінок відповідно, ВПЛ високоонкогенний – 7,8% та 11,5% у групі А та групі В відповідно.

Окремо слід зазначити наявність *Mycoplasma hominis* – 2,9%, що свідчить про необхідність контролю *Mycoplasma hominis* у контамінації ендометрія і відповідного лікування хворих.

Результати лікування хворих з поліпом ендометрія та фізіологічним ендометрієм продемонстрували, що повний ефект лікування у групі А (антибактеріальна терапія з гестагенами + імуномодулювальна терапія) визначений через рік у 29 (85,2%) хворих, у 5 (14,8%) жінок спостерігали рецидив поліпа ендометрія, що було достовірно ефективнішим порівняно з результатами у групі В, де пацієнти отримували тільки антибактеріальну терапію з гестагенами, – рецидив хронічного ендометриу зафіксували у 12 (37,5%) жінок.

Наведені вище дані ілюструють, що доповнення антибактеріального лікування імунокоригувальною терапією зумовлює відновлення рецепторного фенотипу, нормалізацію

рівня ФНП, збільшує на 22,7% ефективність лікування хронічного ендометриу.

ВИСНОВКИ

Отже, визначаючи тактику диференційованого лікування поліпів ендометрія, окрім рутинного врахування віку жінки, даних оцінювання гінекологічної та екстрагенітальної патології обов'язково слід урахувувати результати імуногістохімічного дослідження ендометрія.

Дослідження довели, що застосування активної тактики імуногістохімічного та вірусно-бактеріологічного контролю ендометрія у лікуванні гіперпластичних станів ендометрія через 3 міс після оперативного лікування дозволяють встановити категорію хворих з рецидивом хронічного ендометриу, провести своєчасне лікування та покращити результати лікування поліпозу ендометрія з 62,5% до 85,2%. Це, у свою чергу, є профілактикою розвитку рецидивів поліпів ендометрія.

Крім того, треба звернути увагу на виявлену кореляцію показників фактора некрозу пухлини та рівня CD-138, що може бути одним з критеріїв наявності запального процесу в ендометрії.

Сведения об авторах

Бенюк Василий Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: ag3nmu@gmail.com
ORCID ID 0000-0002-5984-3307

Ярмак Виктория Сергеевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7

Друш Юрий Григорьевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: ag3nmu@gmail.com

Ковалюк Татьяна Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: ag3nmu@gmail.com
ORCID ID 0000-0001-9339-881X

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Веропотвелян П.Н. Современный взгляд на патогенез полипов эндометрия в постменопаузе/ П.Н. Веропотвелян, Т.Т. Нарытник, Н.П. Веропотвелян, И.В. Гужевская // Здоровье женщины. – 2015. – № 2 (98). – С. 19–24.
2. Бенюк В.О. Індивідуалізація лікування жінок репродуктивного та пременопаузального віку з гіперпластичними процесами ендометрія / Бенюк В.О., Гончаренко В.М. // Здоровье женщины. – 2014. – № 10. – С. 125–130.
3. Кожарко І.О. Сучасні підходи до діагностики гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку (огляд літератури)/ І.О. Кожарко, Л.М. Рак, Л.В. Никифор//Клінічна та експериментальна патологія. – 2014. – Т. XII, № 2 (48). – С. 205–207.
4. Евсеев А.В. Особенности гормонально-рецепторного статуса и пролиферативной активности эндометриальных полипов / А.В. Евсеев, М.М. Баударбекова, И.А. Кузьо // Патология. – 2011. – № 2. – С. 114–117.
5. Gu F. High number of endometrial polyps is a strong predictor of 5 recurrence: findings of a prospective cohort study in reproductive-aged women / Gu F., Zhang H., Ruan S., Li J., Liu X., Xu Y. et al. // Fertil Steril. – 2018. – 109: 493–500.
6. Бенюк В.О. Клініко-імунологічні паралелі у жінок з патологією ендометриу / Курченко А.І, Бенюк В.О., Гончаренко В.М. // Імунологія та алергологія. – 2014. – № 4. – С. 17–22.
7. Щербина Н.А. Чувствительность рецепторов эндометрия к гестагенам при гиперпластических процессах матки / Н.А. Щербина, О.В. Ткачева, И.Ю. Кузьмина // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2, ч. 2 (62). – С. 145–147.
8. Экспрессия генов, регулирующих апоптоз, при разных типах гиперплазии эндометрия и эндометриальной карциноме / Г.Е. Чернуха, М.Р. Думановская, О.В. Бурменская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 63–69.
9. Татарчук Т.Ф. Полипы эндометрия: новые стратегии эффективного лечения/ Т.Ф. Татарчук, Д.Г. Герман// Репродуктивна гінекологія. – 2017. – № 4 (36). – С. 14–22.
10. Радзинский В.Е. Эндометрий в огне. Острое и хроническое воспаление эндометрия: от новых взглядов к новым стратегиям / В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц, Т.А. Добрецова // StatusPraesens. – 2016. – № 2. – С. 126–131.
11. Cellular immune environment in endometrial polyps / [Т. El-Hamaneh, A. Hey-Cunningham, M. Berdic et al.]. // Fertility and Sterility. – 2013. – Vol. 100, № 5. – P. 1364–1372.
12. Is endometrial polyp formation associated with increased expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1? / [P. Xuebing, L. Tin Chiu, L. Jing et al.]. // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2011. – Vol. 159. – P. 198–203.

Статья поступила в редакцию 05.03.2020

Особенности изменений вагинальной микробиоты у женщин фертильного возраста как возможный механизм возникновения хронических воспалительных заболеваний половых органов и современные возможности коррекции

Вл.В. Подольский, В.В. Подольский

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, м. Київ

У даній статті представлені результати огляду літературних джерел щодо особливостей функціонування микробиоти органів репродуктивної системи жінок фертильного віку в аспекті формування та функціонування біологічних плівок патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою. Роль інфекційного, частіше – мікробного, фактора у генезі запальних захворювань органів малого таза у жінок не завжди може бути представлена тільки у формі простих причинно-наслідкових структурно-функціональних відносин на тлі постагресивної метаболічної реакції. Його значення може змінюватися навіть під час розвитку ускладнення.

Мікробна колонізація статевих шляхів на тлі порушеного вагінального мікробіоценозу може бути початковим етапом інфекційного процесу і справляти несприятливий вплив на репродуктивне здоров'я. У здорових жінок фертильного віку вміст піхвового слизу має кислу реакцію (рН=4,0–4,7) за рахунок високої концентрації молочної кислоти (2,0–3,0 %), яка утворюється у процесі метаболізму лактобактерій і за наявності перекису водню. При захворюваннях відбувається порушення рівноваги у цій системі. Зсув рН у бік лужної реакції зумовлює ріст умовно-патогенної флори, особливо анаеробів. Зменшення кількості молочнокислих бактерій дає можливість для зростання титрів умовно-патогенної мікрофлори. У разі досягнення умовно-патогенною мікрофлорою критичних титрів вона стає патогенною та атакує клітини організму-хазяїна.

Важливо також зазначити, що антагонізм між молочнокислими бактеріями та умовно-патогенною мікрофлорою без різкої зміни гомеостазу не відбувається або відбувається нечасто. Призначення місцевих пробіотиків у комбінації з молочною кислотою після проведеної санації піхви значною мірою знижує ризик повторного запального процесу, що спричинений резидентною умовно-патогенною мікрофлорою. Підтримання необхідного рівня рН, а також використання молочнокислих бактерій, що мають достатні можливості для адгезії на поверхні клітин, та біологічних плівок, пригнічує активність умовно-патогенних мікроорганізмів.

Ключові слова: мікробіоценоз, хронічні запальні захворювання статевих органів, жінки фертильного віку, умовно-патогенна флора, молочна кислота, молочнокислі бактерії.

Features of changes in the vaginal microbiota of women of fertile age as a possible mechanism for the occurrence of chronic inflammatory diseases of the genital organs and modern correction possibilities Vi.V. Podolskyi, V.V. Podolskyi

The article presents the data of the review of literature sources, concerning the peculiarities of microbiota functioning of organs of reproductive system of women of fertile age, in the aspect of formation and functioning of biological films by pathogenic and conditionally pathogenic microflora. The role of infectious, more often microbial factor in the genesis of inflammatory diseases of the pelvic organs in women can not always be represented only in the form of simple causal structural and functional relationships against the background of post-aggressive metabolic response. Its importance may change even as complications develop. Microbial colonization of the genitals against the background of impaired vaginal microbiocenosis can be an early stage of the infectious process and have a detrimental effect on reproductive health. In healthy women of fertile age, the content of vaginal mucus has an acid reaction (pH=4,0–4,7) due to the high concentration of lactic acid (2,0–3,0%), which is formed during the metabolism of lactobacilli and the presence of hydrogen peroxide. In diseases there is a disturbance of equilibrium in this system. The shift of pH towards the alkaline reaction causes the growth of conditionally pathogenic flora, especially anaerobes. The decrease in the number of lactic acid bacteria enables the growth of titers of opportunistic microflora. Upon reaching the pathogenic microflora of critical titers, it becomes pathogenic and attacks the cells of the host organism. It is also important to note that antagonism between lactic acid bacteria and conditionally pathogenic microflora does not occur, or does not occur frequently, without a dramatic change in homeostasis. Administration of local probiotics in combination with lactic acid after the repair of the vagina significantly reduces the risk of recurrent inflammatory process caused by resident conditionally pathogenic microflora, maintaining the required pH level, and the use of lactic acid bacteria, which have sufficient opportunities for adhesion to cell surfaces and biological-pathological conditions of microorganisms.

Key words: microbiocenosis, chronic inflammatory diseases of the genital organs, pelvic inflammatory diseases, women of fertile age, opportunistic flora, lactic acid, lactic acid bacteria.

Особенности изменений вагинальной микробиоты у женщин фертильного возраста как возможный механизм возникновения хронических воспалительных заболеваний половых органов и современные возможности коррекции Вл.В. Подольский, В.В. Подольский

В данной статье представлены результаты обзора литературных источников об особенностях функционирования микробиоты органов репродуктивной системы женщин фертильного возраста в аспекте формирования и функционирования биологических пленок патогенной и условно-патогенной микрофлорой. Роль инфекционного, чаще – микробного, фактора в генезе воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин не всегда может быть представлена только в форме простых причинно-следственных структурно-функциональных отношений на фоне постагрессивной метаболіческой реакции. Его значение может изменяться даже по ходу развития осложнения.

Микробная колонизация половых органов на фоне нарушенного вагинального микробиоценоза может быть начальным этапом инфекционного процесса и оказывать неблагоприятное воздействие на репродуктивное здоровье. У здоровых женщин фертильного возраста содержание влагалищной слизи имеет кислую реакцию (рН=4,0–4,7) за счет высокой концентрации молочной кислоты (2,0–3,0%), которая образуется в процессе метаболизма лактобактерий и при наличии перекиси водорода. При заболеваниях происходит нарушение равновесия в этой системе. Сдвиг рН в сторону щелочной реакции обуславливает рост условно-патогенной флоры, особенно анаэробов. Уменьшение количества молочнокислых бактерий дает возможность для роста титров условно-патогенной микрофлоры. При достижении условно-патогенной микрофлорой критических титров она становится патогенной и атакует клетки организма-хозяина.

Важно также отметить, что антагонизма между молочнокислыми бактериями и условно-патогенной микрофлорой без резкого изменения гомеостаза не происходит или происходит нечасто. Назначение местных пробиотиков в комбинации с молочной кислотой после проведенной санации влагалища в значительной степени снижает риск повторного воспалительного процесса, вызванного резидентной условно-патогенной микрофлорой. Поддержка необходимого уровня рН, а также использование молочнокислых бактерий, имеющих достаточные возможности для адгезии на поверхности клеток и биологических пленок, подавляет активность условно-патогенных микроорганизмов.

Ключевые слова: микробиоценоз, воспалительные заболевания органов малого таза, женщины фертильного возраста, условно-патогенная флора, молочная кислота, молочнокислые бактерии.

Репродуктивне здоров'я жінки тісно пов'язане з процесами відтворення населення, при цьому сьогодні особливе занепокоєння викликає збільшення кількості випадків перинатальної патології у жінок репродуктивного віку на тлі перенесених хронічних запальних захворювань статевих органів (ХЗЗСО) [1, 2].

Частота даної патології залишається високою і має стійку тенденцію до підвищення. За останні два роки частота цієї групи захворювань зросла в 1,5 рази. Поширеність даної групи захворювань охоплює і підлітків у віці 15–17 років, частота захворювань у яких становить 10%. В етіології ХЗЗСО важлива роль належить мікроорганізмам, при цьому характерною ознакою стану микробиоценозу урогенітальних органів є наявність мікроорганізмів в асоціаціях, серед яких – представники інфекцій, що передаються статевим шляхом [3, 4, 5]. Проникненню інфекційних агентів сприяє багато факторів, з яких зниження бар'єрної функції організму посідає провідне місце.

Оскільки ХЗЗСО призводять до тяжких змін у репродуктивній системі жінок, це потребує не тільки пильного нагляду та лікування цієї групи захворювань, але й вирішення питань щодо збереження репродуктивного потенціалу жінок з даною патологією [6, 7, 8].

Наші багаторічні дослідження щодо вирішення проблеми ХЗЗСО у жінок фертильного віку (ЖФВ) встановили, що хронічний перебіг запальних захворювань статевих органів призводить до змін у гормональному статусі жінок. Це може бути як одним із факторів ненастання вагітності, так і фактором змін менструальної функції [9, 10].

Слід зазначити, що близько 95% жінок, які страждають на ХЗЗСО, мають різні порушення гормонального гомеостазу. Дисбіотичні явища у статевих органах не залежать від етіології запального процесу. Вони проявляються пригніченням лакто- і біфідофлори і надмірним ростом умовно-патогенних мікроорганізмів. Особливості та вираженість дисбіозу нижнього відділу статевих органів у жінок з ХЗЗСО залежать від характеру гормональних порушень. Найбільш виражене пригнічення резистентної флори спостерігається при дисфункції яєчників, менш виражене – при гіперпролактинемії і змінах рівня гормонів гіпофіза. При гормональних порушеннях інфікованість піхви і каналу шийки матки умовно-патогенними мікроорганізмами протилежно пропорційне вмісту в них лакто- і біфідобактерій [10].

Роль інфекційного, частіше – мікробного, фактора у генезі запальних захворювань органів малого таза у жінок не завжди може бути представлена тільки у формі простих причинно-наслідкових структурно-функціональних відносин на тлі постагресивної метаболічної реакції. Його значення може змінюватися навіть під час розвитку ускладнення.

До сьогодні істотне місце серед ускладнень, детермінованих інфекційним фактором, як і раніше, посідають гнійно-запальні ускладнення. Однак більшість дослідників вважають,

що знизити частоту запальних захворювань малого таза у жінок не вдається, тому що проблема її контролю визначається не тільки організаційними, гігієнічними і бактеріологічними умовами терапії, але й індивідуальними біологічними особливостями, властивими організму кожної пацієнтки [11].

Мікроорганізми, які постійно знаходяться у статевих шляхах, за певних умов можуть стати вірулентними. Фізіологічні захисні механізми є перешкодою для їхньої активації та участі у запаленні.

Фізіологічні захисні механізми такі:

- а) фізіологічна десквамація і цитоліз поверхневих клітин епітелію піхви, зумовлені впливом гормонів яєчника;
- б) неспецифічні антимікробні механізми, які діють на клітинному рівні, фагоцитоз за допомогою макрофагів. Неспецифічні гуморальні фактори:
 - білок плазми трансферин, який зв'язує залізо, необхідне для росту бактерій;
 - опсоніни, які посилюють фагоцитарну активність клітин;
 - лізоцим-пептид, який має антимікробну активність;
 - лізин, який виділяється тромбоцитами у вогнищі запалення;
- в) імунні механізми захисту від грибової та вірусної інфекцій внутрішньоклітинних бактеріальних паразитів (Т-лімфоцити, імуноглобуліни, система комплементу).

Шийка матки у жінок репродуктивного віку має циліндричну форму; у дівчаток та інфантильних жінок – конічну. Вагінальна частина шийки матки покрита багаточаровим плоским епітелієм, у якому, як і в епітелії слизової оболонки піхви, протягом менструального циклу відбуваються циклічні зміни. Ендocerвікс покритий однорядним високим циліндричним епітелієм з базально розміщеними ядрами. Тривалість дозрівання клітин плоского епітелію ендocerвіксу становить 4 дні. Слизовий секрет клітин ендocerвікального епітелію являє собою гель. Надмірна секреція слизу (лужна) спостерігається під час фолікулярної фази, особливо у передовуляторний період. Після овуляції секреція зменшується, стає кислою. Секрет має важливе значення для запліднення та є бар'єром для інфекції. Слизова пробка каналу шийки матки володіє бактерицидною, протеолітичною активністю за рахунок лізоциму, лактоферину й імуноглобулінів всіх класів.

Мікробна колонізація статевих органів на тлі порушеного вагінального микробиоценозу може бути початковим етапом інфекційного процесу і справляти несприятливий вплив на репродуктивне здоров'я.

У здорових жінок фертильного віку вміст піхвового слизу має кислую реакцію (рН=4,0–4,7) за рахунок високої концентрації молочної кислоти (2,0–3,0%), яка утворюється в процесі метаболізму лактобактерій і за наявності перекису водню. Під час захворювань відбувається порушення рівноваги у цій системі. Зсув рН у бік лужної реакції зумовлює ріст умовно-патогенної флори, особливо анаеробів.

Дослідження можливості адгезії різних штамів лактобактерій людини встановили, що адгезивні властивості проявлялися як інтестинальні, так і вагінальні штами молочнокислих бактерій. Особливо цікавим є висока ефективність адгезії окремих штамів молочнокислих бактерій на поверхні «вічних» клітин лінії HeLa. Мікробіом людини у нормі на 70% складається з лактобактерій [8]. Вагінальні штами молочнокислих бактерій були вперше ізольовані Додерляйном у 1892 році. Ті штами молочнокислих бактерій, які колонізують організм людини у перинатальний період, супроводжують людину все її життя [9]. Шкідливі фактори навколишнього середовища, з якими контактує організм людини, значною мірою впливають на стан її мікробиоти. Зменшення кількості молочнокислих бактерій дає можливість для зростання титрів умовно-патогенної мікрофлори. У разі досягнення умовно-патогенною мікрофлорою критичних титрів вона стає патогенною та атакує клітини організму-хазяїна [10].

Важливо також зазначити, що антагонізм між молочнокислими бактеріями та умовно-патогенною мікрофлорою без різкої зміни гомеостазу не відбувається або відбувається нечасто. Під час досліджень зв'язку між циклічністю менструальної функції та кількістю колонієутворювальних організмів, що становлять вагінальну мікробиоту, вченими було виявлено, що кількість молочнокислих бактерій збільшується після менструації та зменшується перед її настанням з переважанням інших видів мікроорганізмів, таких, як бактероїди та первотела [11].

Також важливо відзначити роль прогестерону у процесі утворення молочної кислоти, адже саме за наявності прогестерону відбувається цитоліз клітин епітелію піхви та шийки матки, що, у свою чергу, приводить до вивільнення великої кількості глікогену.

Основним регулятором мікробної активності вагінальної мікробиоти за відсутності впливу зовнішніх шкідливих факторів середовища є рН. За рахунок хімічної реакції розкладання полісахаридів та олігосахаридів з утворенням кислот, зокрема молочної кислоти, зниження рівня рН сприяє пригніченню надмірної колонієутворювальної активності патогенної мікрофлори. Слід відзначити, що глікоген, який є джерелом біохімічної реакції утворення молочної кислоти лактобактеріями, відкладається у клітинах органів репродуктивної системи та їхньому позаклітинному матриці відповідно до рівня естрадіолу – чим вищий рівень естрадіолу, тим активніше відбувається відкладання глікогену у клітинах [13, 15].

Слід зазначити, що процес розпаду полісахаридів та олігосахаридів значною мірою залежить від стану біологічних мембран органа-мішені. У жінок, що страждають на хронічні запальні захворювання органів репродуктивної системи, клітини багат шарового сквамозного епітелію налаштовані на максимальну протидію пошкоджувальному впливу запального процесу на клітинні мембрани. Це відображається у більш щільній агрегаційній структурі компонентів позаклітинного матриксу, зменшенні кількості транспортних білків та збільшенні кількості трофічних компонентів клітинної мембрани. Зазначені зміни сприяють сповільненню клітинного метаболізму та відповідно сповільненню вироблення рН-регулювальних органічних сполук.

Адгезивні властивості молочнокислих бактерій значною мірою впливають на їхнє положення у біологічній плівці.

Відомо, що групи мікроорганізмів можуть формувати біологічні плівки для протидії факторам зовнішнього середовища. При цьому біологічні плівки мають декілька шарів, для кожного з них характерним є наявність окремих штамів мікроорганізмів. Окрім протективного ефекту біологічні плівки мають також і транспортну функцію. За рахунок зміни щільності шарів у певних ділянках біологічних плівок мікроорганізми, що існують лише за наявності азоту, можуть розвиватися та співіснувати з азот-утворювальними мікроорганізмами. Цікавим є той факт, що молочнокислі бактерії, як і умовно-патогенна мікрофлора, можуть змінювати характер свого внутрішньоклітинного метаболізму, так само, як і умовно-патогенна мікрофлора, до факультативно-анаеробного та мікроаерофільного. Це дозволяє їй існувати у різних умовах – як на поверхні клітин епітелію органів репродуктивної системи, так і у різних шарах біологічних плівок.

Одним із механізмів пригнічення колонієутворювальної функції умовно-патогенної мікрофлори у молочнокислих бактерій є вироблення бактеріоцину. Також треба відзначити, що деякі штами молочнокислих бактерій здатні до продукції молекул, які протидіють адгезії патогенних мікроорганізмів – біосурфактантів та коагрегантів [14]. Пригнічення молочнокислими бактеріями умовно-патогенної мікрофлори також відбувається за рахунок продукції перекису водню.

Група препаратів, що містять молочнокислі бактерії, називається пробіотиками. За визначенням Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, пробіотики – це «живі мікроорганізми, які при призначенні в достатній кількості приносять користь організму» [16].

З урахуванням того, що значення рН є важливим фактором для адгезії молочнокислих бактерій на епітеліальних клітинах, доцільним є одночасне використання молочної кислоти з пробіотиками. Молочна кислота забезпечує необхідний рівень рН, а молочнокислі бактерії пригнічують активність умовно-патогенних мікроорганізмів. Таке поєднання пробіотиків та молочної кислоти наразі наявне у складі супозиторіїв Кольпофлор (виробник CYDONIA D.O.O., Bosnia and Herzegovina). Використання супозиторіїв Кольпофлор, що поєднує різні механізми підтримки мікробиому статевих шляхів, може стати ефективною ланкою комплексної терапії запальних захворювань.

Завдяки взаємодоповнюючим властивостям компонентів, відновлюється природне кисле середовище у піхві (рН 3,8–4,5), здоровий вагінальний біоценоз, що запобігає розмноженню та розвитку патогенних мікроорганізмів, і посилюється опір слизової оболонки проти патогенних мікробів. Використання саме 100 мг молочної кислоти у складі супозиторіїв фізіологічним шляхом ефективно пригнічує ріст патогенної та умовно-патогенної мікрофлори. Бактерії, що входять до складу засобу: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus vaginalis*, представляють собою живі лактобацили, які часто виявляють у нормальній мікрофлорі.

Кольпофлор представлений у формі супозиторіїв, які є оптимальною лікарською формою для інтравагінального застосування.

Призначення супозиторіїв Кольпофлор після проведеної санації піхви значною мірою знижує ризик повторного запального процесу, що спричинений резидентною умовно-патогенною мікрофлорою.

Сведения об авторах

Подольский Владимир Васильевич – Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: podolskyivv@gmail.com

Подольский Василий Васильевич – Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

КОЛЬПОФЛОР



- **Молочна кислота**
створює ОПТИМАЛЬНЕ
середовище для
вагінальної екосистеми
- **Лактобактерії**
ВІДНОВЛЮЮТЬ ВЛАСНУ
вагінальну мікрофлору



ВСЕ ВРАХОВАНО ДЛЯ КРАЩОГО РЕЗУЛЬТАТУ



ТОВ «Мітек», вул. Металістів, 16, м. Київ, Україна, 03057, тел. (044) 495-29-29 • www.mitek.kiev.ua

Матеріал є спеціалізованим, адресованим фахівцям охорони здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. З повною інформацією про профілактично-гігієнічний засіб «КОЛЬПОФЛОР» можна ознайомитися в листку-вкладці для застосування. **Склад КОЛЬПОФЛОР:** 1 супозиторій містить активні речовини: *Lactobacillus acidophilus* 3x10⁹, *Lactobacillus crispatus* 5x10⁹, *Lactobacillus rhamnosus* 5x10⁹, *Lactobacillus vaginalis* 5x10⁹, молочна кислота 100 (mg) мг. **Форма випуску:** супозиторії вагінальні. По 6 супозиторіїв у білестері, по 2 білестери в картонній коробці. **Витяг з листка-вкладки для застосування:** рекомендується застосовувати як підтримуючий засіб при станях, що характеризуються порушеннями мікрофлори піхви (бактеріальний вагіноз, вагінальний дисбіоз, вагінальний кандидоз, гормонозалежний та неспецифічний кольпіт, специфічний та неспецифічний вагініт, гонорея, хламідіоз, мікоплазмоз, трихомоніаз, тощо), та як профілактичний засіб після гінекологічних втручань, використання тампонів, місцевих контрацептивів та при недотриманні гігієнічних норм. **Спосіб застосування:** супозиторії застосовувати 1-2 рази на добу (вранці та ввечері перед сном). Тривалість застосування становить 6-12 днів. **Особливості застосування:** не ковтати. Уникати потрапляння в очі. Під час вагітності та у період лактації використовувати після консультації з лікарем. **Протипоказання:** підвищена чутливість (алергія) до будь-якого компоненту засобу. **Категорія відпуску:** без рецепта. Перед використанням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Самолікування шкідливе для здоров'я. **Виробник:** СУДОМА D.O.O., 75320, вул. Ліпа 73, Граначица, Боснія та Герцеговина. **Виготовлено на замовлення ТОВ «Мітек»,** вул. Металістів, 16, м. Київ, Україна, 03057, тел. (044) 495-29-29 • www.mitek.kiev.ua • **Висновок ДСЄ №602-123-20-3/46569 від 16.11.2018 р.**

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Подольський В.В., Дронова В.Л., Тетерін В.В., Подольський В.В., Юско Т.І. Алгоритм обстеження жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів, направлений на профілактику перинатальних порушень // Актуальні питання по акушерству та гінекології. – 2012. – № 2. – С. 27–29.
2. Подольський В.В. Хронічні запальні захворювання статевих органів // Здоров'я жінки в Україні. – 2002. – № 1 (18). – С. 54–55.
3. Подольський В.В. Профілактика та прогнозування акушерських і перинатальних порушень у жінок, що перенесли хронічні запальні захворювання статевих органів // Журнал національної академії медичних наук України. – 2013. – Т. 19, Додаток. – С. 109–110.
4. Венцківська І.Б., Подольський В.В. Стан мікробіоценозу урогенітальних органів у жінок фертильного віку, що перенесли хронічні запальні захворювання статевих органів // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. 7–8 квітня 2008 р. – С. 54–55.
5. Дубчак А.Е., Лисяная Т.А., Милевский А.В. Восстановление микробиоты влагалища у женщин с хроническим кандидозным вагинитом и полимикробной инфекцией // Здоровье женщины. – 2010. – № 8. – С. 102–104.
6. Камінський В.В., Маркін Л.Б. та ін. Збереження репродуктивного здоров'я жінки – основа формування здорової нації // Здоров'я України. – 2008. – № 9. – С. 58–59.
7. Долгушин И.И., Черных С.Л., Долгушина В.Ф. Гормональная коррекция резидентной микрофлоры влагалища и шейки матки у женщин с хроническими цервицитами // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиологии. – 2001. – № 4. – С. 100–104.
8. Martín R, Sánchez B, Suárez JE, Urdaci MC. Characterization of the adherence properties of human Lactobacilli strains to be used as vaginal probiotics. FEMS Microbiology Letters. 2012;328(2):166–73.
9. Boris S, Suarez JE, Vázquez F, Barbés C (1998) Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. Infect Immun 66 : 1985–1989.
10. Osset J, Bartolomé RM, García E (2001) Assessment of the capacity of Lactobacillus to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. J Infect Dis 183: 485–491.
11. Boskey ER, Cone RA, Whaley KJ & Moench TR (2001) Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. Hum Reprod 16 : 1809–1813.
12. Motevaseli E, Shirzad M, Raoofian R, Hasheminasab S-M, Hatami M, Dianatpour M, et al. Differences in vaginal lactobacilli composition of Iranian healthy and bacterial vaginosis infected women: a comparative analysis of their cytotoxic effects with commercial vaginal probiotics. Iranian Red Crescent medical journal. 2013;15(3):199–206.
13. Pendharkar S, Institutionen för Laboratoriemedicin. Lactobacillus based treatment of vaginal infections. [Stockholm]: Inst för laboratoriemedicin / Dept of Laboratory Medicine; 2013.
14. Anukam KC, Osazuwa EO, Ahonkhai I, Reid G. 16S rRNA gene sequence and phylogenetic tree of lactobacillus species from the vagina of healthy Nigerian women. African Journal of biotechnology 2005. 4 (11).
15. Schwertz A. Microbiota of the human body : implications in health and disease. 2016.
16. Spencer JFT, Ragout de Spencer AL. Public health microbiology methods and protocols. Totowa, N.J. : [Oxford: Humana; Blackwell]; 2004.

Статья поступила в редакцию 27.03.2020

«Атипова» аденотомія у дітей

І.А. Косаківська

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

У разі поширення аденоїдних вегетацій у порожнину носа значно утруднюється їхнє видалення і відновлення дихальної та слухової функцій у повному обсязі.

Мета дослідження: підвищення ефективності аденотомії у дітей.

Матеріали та методи. Під спостереженням у клініці перебували 239 дітей з аденоїдними вегетаціями 2–3-го ступеня у віці від 2 до 15 років. Пацієнти були розподілені на дві групи: основна група – 175 дітей, група порівняння – 64. У 10 (4,2%) пацієнтів лімфоїдна тканина з носоглотки поширювалась через хоани у порожнину носа.

Усі діти прооперовані під ендотрахеальним наркозом з ендоскопічним контролем. «Атипова» аденотомія була проведена у 83 (47,4%) пацієнтів основної групи та у 30 (46,9%) хворих групи порівняння.

Результати. Було прооперовано 239 дітей з аденоїдними вегетаціями. У всіх дітей основної групи відновилося фізіологічне дихання, відновився або покращився слух, не спостерігалось рецидиву захворювання. У групі порівняння рецидив аденоїдних вегетацій виявлений у 4 (6,25%) випадках. У 29,3% випадках виявлено підвищену щільність аденоїдних вегетацій. У 13,8% пацієнтів спостерігалась гіпертрофія трубних та бокових валиків. Крововтрата при використанні високочастотного струму зменшилась у 4,7 рази.

Заключення. 1. У 29,3% пацієнтів дитячого віку виявлено підвищену щільність аденоїдних вегетацій, а у 4,2% – аденоїдні вегетації поширювались у порожнину носа, що утруднює, а деколи унеможливає їхнє видалення аденотомом Бекмана і потребує виконання «атипової» аденотомії.

2. Атипове розташування аденоїдних вегетацій, їхня підвищена щільність та використання традиційних інструментів для аденотомії може бути причиною рецидиву захворювання.

Ключові слова: аденоїдні вегетації, «атипова» аденотомія, діти.

«Atypical» adenotomy in children

I.A. Kosakivska

With the spread of adenoid vegetation into the nasal cavity, their removal and restoration of the respiratory and auditory function in full is significantly difficult.

The objective: of the study was to increase the effectiveness of adenotomy in children.

Materials and methods. Under our supervision in the clinic were 239 children with adenoid vegetation II-III degree, aged 2 to 15 years. In the main group, there were 175 children, in the comparison group – 64. In 10 (4.2%) patients, lymphoid tissue from the nasopharynx spread through the choana into the nasal cavity. All children were operated on under endotracheal anesthesia with endoscopic control. Atypical adenotomy was performed in 83 (47.4%) patients of the main group and in 30 (46.9%) patients of the comparison group.

Results. 239 children with adenoid vegetation were operated on. In all children of the main group, physiological respiration was restored, hearing was restored or improved, and disease recurrence was not observed. In the comparison group, relapse of adenoid vegetation was detected in 4 (6.25%) cases. In 29.3% of cases, an increased density of adenoid vegetation was revealed. In 13.8% of patients, hypertrophy of the tubular and lateral ridges is observed. Blood loss when using high-frequency current decreased 4.7 times.

Conclusions. 1. In 29.3% of pediatric patients, an increased density of adenoid vegetation is detected, and in 4.2%, adenoid vegetation spreads to the nasal cavity, which makes it difficult or sometimes impossible to remove Beckman's adenotome and requires an «atypical» adenotomy.

2. Atypical location of adenoid vegetation, their increased density and the use of traditional tools for adenotomy can cause a relapse of the disease.

Key words: adenoid vegetation, «atypical» adenotomy, children.

«Атипичная» аденотомия у детей

И.А. Косаковская

При распространении аденоидных вегетаций в полость носа значительно затрудняется их удаление и восстановление дыхательной и слуховой функции в полном объеме.

Цель исследования: повышение эффективности аденотомии у детей.

Материалы и методы. Под наблюдением в клинике находились 239 детей с аденоидными вегетациями 2–3-й степени в возрасте от 2 до 15 лет. Пациенты были распределены на две группы: основная группа – 175 детей, группа сравнения – 64. У 10 (4,2%) пациентов лимфоидная ткань из носоглотки распространялась через хоаны в полость носа. Все дети прооперированы под эндотрахеальным наркозом с эндоскопическим контролем. «Атипичная» аденотомия была проведена у 83 (47,4%) пациентов основной группы и у 30 (46,9%) больных группы сравнения.

Результаты. Прооперировано 239 детей с аденоидными вегетациями. У всех детей основной группы восстановлено физиологическое дыхание, восстановился или улучшился слух, не наблюдалось рецидива заболевания. В группе сравнения рецидив аденоидных вегетаций обнаружен в 4 (6,25%) случаях. В 29,3% случаев выявлена повышенная плотность аденоидных вегетаций. У 13,8% пациентов наблюдалась гипертрофия трубных и боковых валиков. Кровопотеря при использовании высокочастотного тока уменьшилась в 4,7 раза.

Заклучение. 1. У 29,3% пациентов детского возраста выявляется повышенная плотность аденоидных вегетаций, а у 4,2% – аденоидные вегетации распространяются в полость носа, что затрудняет, а порой делает невозможным их удаление аденотомом Бекмана и требует выполнения «атипичной» аденотомии.

2. Атипичное расположение аденоидных вегетаций, их повышенная плотность и использование традиционных инструментов для аденотомии может быть причиной рецидива заболевания.

Ключевые слова: аденоидные вегетации, «атипичная» аденотомия, дети.

У дитячій оториноларингологічній практиці найпоширенішими хірургічними втручаннями є операції на лімфаденоїдному глотковому кільці, незважаючи на загальну тенденцію у світі до їхнього зменшення [5–6]. Серед них перше місце посідає аденотомія [1–4].

Основоположником аденотомії є В. Мейер, який уперше у 1868 році у Копенгагені успішно провів операцію за допомогою власних кільцеподібних щипців, уведених через ніс і хоани до склепіння носової частини глотки [7]. Починаючи з 30-х років ХХ століття цю операцію стали виконувати рутинно з використанням кільцеподібного ножа (аденотом Бекмана) з доступом через ротову порожнину [2]. У подальшому техніка операції дещо змінювалась. Сьогодні аденомотомію у дітей виконують під загальним знеболюванням з використанням ендоскопічного контролю [7–8].

Як правило, аденоїдні вегетації локалізуються в носоглотці. У разі поширення гіпертрофованої лімфоїдної тканини на співустья слухової труби спостерігається зменшення вентиляції барабанної порожнини, що у подальшому призводить до зниження слуху і розвитку секреторного середнього отиту [10–12]. У деяких випадках аденоїдні вегетації поширюються через хоани у порожнину носа [11, 13], що значно утруднює їхнє видалення і відновлення дихальної та слухової функції у повному обсязі. На якість операції впливають також забезпеченість хірурга відповідними інструментами та щільність лімфоїдної тканини. Тому актуальним є розроблення тактики лікаря під час вибору відповідної методики операції, особливо у разі атипової їхньої локалізації.

Мета дослідження: підвищення ефективності аденомотомії у дітей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням у клініці перебували 239 дітей з аденоїдними вегетаціями 2–3-го ступеня у віці від 2 до 15 років. Дівчаток було 111, хлопчиків – 128. Пацієнти розподілені на дві групи: основна група – 175 дітей, група порівняння – 64.

Гіпертрофію піднебінних мигдаликів 2–3-го ступеня виявлено у 92 (38,5%), хронічний тонзиліт – у 42 (17,6%) пацієнтів.

Усі діти прооперовані під ендотрахеальним наркозом з ендоскопічним контролем. В основній групі аденоїдні вегетації видаляли за допомогою біполярного аденотома [14] або аденотома Бекмана відповідного розміру з використанням у разі потреби носоглоткового конхотома фірми Шторц (мал. 1), мікродбридера, біполярних пристроїв та інших інструментів. У групі порівняння аденомотомію виконували за допомогою аденотома Бекмана, а при підвищеній щільності лімфоїдної тканини використовували додатково носоглотковий конхотом. Для візуального контролю в обох групах використовували гортанне дзеркала або ендоскопи 0°, 30° та 70°.

Гемостаз у післяопераційній рані проводили за допомогою біполярних електропристроїв власної конструкції [15,



Мал. 1. Носоглотковий конхотом

16]. Дані пристрої використовували також для видалення залишків лімфоїдної тканини в носоглотці під час аденотомії. У разі локалізації аденоїдних вегетацій у хоанах для їхнього видалення застосовували мікродбридер або гортанні щипці. Мікродбридер застосовували також для видалення лімфоїдної тканини у носоглотці при підвищеній щільності аденоїдних вегетацій та коли залишки лімфоїдної тканини після виконання аденотомії аденотомом Бекмана мали широку основу. Якщо невидалена частина лімфоїдної тканини була значних розмірів або мала тонку ніжку, перевагу під час її видалення надавали пристрою для коагуляції, що забезпечувало надійний гемостаз та значно скорочувало тривалість операції.

При значній гіпертрофії трубних валиків у пацієнтів з секреторним середнім отитом використовували біполярний пристрій для коагуляції з ендоскопом [17], за допомогою якого виконували електротермоадгезію трубних, а за необхідності – і бокових валиків глотки. Наявність ендоскопа у середині пристрою забезпечувало якісний візуальний контроль за операційним полем на моніторі ендоскопічної стійки.

При аденомотомії використовували режим роботи височастотного коагулятора «зварювання ручне» («перекриття»), а при втручаннях на трубних і бокових валиках – режим «зварювання» (частота струму становила 66 або 440 кГц).

У післяопераційний період для знеболювання дітям призначали нестероїдний протизапальний препарат ібупрофен у формі суспензії. У стаціонарі після аденомотомії діти спостерігалися протягом доби. Після виписки зі стаціонару дитина протягом 7 днів перебувала під спостереженням дитячого отоларинголога за місцем проживання. Протягом одного місяця діти були звільнені від фізкультури.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 1 наведені результати дослідження аденоїдних вегетацій під час аденомотомії у дітей залежно від їхньої локалізації, щільності, наявності гіпертрофованих трубних та бокових валиків. Поширеність аденоїдів у порожнину носа визначали під час ендоскопії, а за наявності додаткових досліджень, що проводились з метою виключення супутньої патології з боку приносних синусів, урахували дані комп'ютерної томографії. Щільність аденоїдних вегетацій визначали у процесі їхнього видалення аденотомом Бекмана. При підвищеній щільності лімфоїдної тканини проведення аденомотомії за допомогою аденотома Бекмана було утруднене, а у низці випадків – неможливе і потребувало застосування мікродбридера, носоглоткового конхотома або електротермоадгезії (ЕТА) з використанням біполярних інструментів.

З табл. 1 видно, що аденоїдні вегетації локалізувалися у носоглотці у 95,8% випадків, а у 4,2% дітей лімфоїдна тканина з носоглотки поширювалась через хоани у порожнину носа. У 29,3% пацієнтів виявлено підвищену щільність аденоїдних вегетацій, що утруднювало, а деколи унеможливило їхнє видалення аденотомом Бекмана. Крім того, у 13,8% дітей спостерігалась гіпертрофія трубних та бокових валиків, що, як правило, супроводжувалось секреторним середнім отитом. У таких випадках можна говорити про «атипову» аденомотомію.

Вибір методики хірургічного лікування аденоїдних вегетацій проводили залежно від їхньої локалізації, щільності та наявності гіпертрофії трубних і бокових валиків глотки (табл. 2).

З табл. 2 видно, що типову аденомотомію в основній групі у 47 дітей проводили за допомогою аденотома Бекмана та методу ЕТА, а у 45 – аденоїдні вегетації видаляли біполярним аденотомом. У групі порівняння типова аденомотомія у всіх 34 пацієнтів виконана аденотомом Бекмана. «Атипова» аденомотомія була проведена у 83 (47,4%) пацієнтів основної групи та у 30 (46,9%) хворих групи порівняння.

Результати дослідження аденоїдних вегетацій під час аденотомії у дітей

Показник	Основна група, n=175		Група порівняння, n=64		Разом	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Локалізація аденоїдних вегетацій у носоглотці	168	96	61	95,3	229	95,8
Локалізація аденоїдних вегетацій у носоглотці та хоанах	7	4	3	4,7	10	4,2
Щільність аденоїдних вегетацій без відхилень	123	70,3	46	71,9	169	70,7
Аденоїдні вегетації підвищеної щільності	52	29,7	18	28,1	70	29,3
Гіпертрофія трубних та бокових валиків	24	13,7	9	14,1	33	13,8

Вибір конкретної методики залежав від локалізації аденоїдних вегетацій, їхньої щільності та наявності гіпертрофії трубних і бокових валиків глотки. У хворих основної групи у разі поширення лімфоїдної тканини у порожнину носа при проведенні аденотомії у 5 дітей використовували аденотом Бекмана, гортанні щипці та метод ЕТА, в 1 – аденотом Бекмана та метод ЕТА, в 1 – аденотом Бекмана, мікродобрідер та метод ЕТА. При підвищеній щільності аденоїдних вегетацій у 16 випадках застосовували аденотом Бекмана, мікродобрідер та метод ЕТА, а у 26 – аденотом Бекмана, носоглотковий конхотом та метод ЕТА, ще у 10 – біполярний аденотом. При гіпертрофії трубних та бокових валиків виконували аденотомію і їхню ЕТА. У групі порівняння у разі поширення лімфоїдної тканини у порожнину носа видалення аденоїдів проводили за допомогою аденотома Бекмана та гортанних щипців, а при підвищеній щільності аденоїдних вегетацій – аденотома Бекмана та носоглоткового конхотома.

З наведених даних видно, що при «атиповій» аденотомії вибір методики має бути індивідуальним і залежати від щільності аденоїдних вегетацій, їхньої локалізації та наявності гіпертрофії трубних і бокових валиків.

Під час аденотомії у дітей основної групи спостерігалося значне зменшення інтраопераційної крововтрати. При аденотомії за традиційною методикою (група порівняння) інтраопераційна крововтрата становила $25,8 \pm 4,834$ мл, а

при використанні височастотного струму (основна група) – $5,5 \pm 0,309$ мл ($p < 0,001$). Тобто крововтрата у разі використання височастотного струму зменшилась у 4,7 разу. У післяопераційний період у пацієнтів, у яких використовували запропоновану методику, кровотеча не спостерігалась, в той час як при використанні традиційної методики аденотомії її фіксували у 5 (7,8%) випадках. Причому кровотечу спиняли за допомогою біполярної коагуляції, а в одному випадку виконували тампонаду носоглотки і порожнини носа.

У всіх дітей основної групи відновилося фізіологічне дихання, відновився або покращився слух, не спостерігалось рецидиву захворювання, що свідчить про високу ефективність проведеного оперативного лікування. Саме виконання ЕТА залишків аденоїдних вегетацій дозволяє відновити просвіт хоан, уникнути рецидиву захворювання та зберегти невелику частину глоткового мигдалика, що важливо для відновлення його функції.

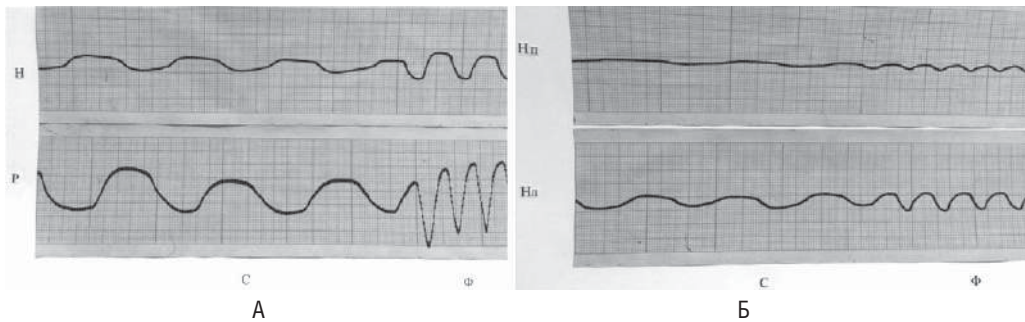
У групі порівняння рецидив аденоїдних вегетацій виявлений у 4 (6,25%) випадках, що можна пояснити наявністю підвищеної щільності лімфоїдної тканини носоглотки. Це унеможливило радикальне видалення аденоїдних вегетацій за традиційною методикою.

Для наочності наводимо приклад з практики атипичного розташування аденоїдних вегетацій та виконання «атипової» аденотомії.

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів залежно від застосованої методики при типовій або «атиповій» аденотомії

Методика аденотомії	Основна група, n=175		Група порівняння, n=64	
	Типова аденотомія	«Атипична» аденотомія	Типова аденотомія	«Атипична» аденотомія
Видалення аденоїдів аденотомом Бекмана	0	0	34	0
Видалення аденоїдів аденотомом Бекмана та методом ЕТА	47	0	0	0
Видалення аденоїдів біполярним аденотомом	45	11	0	0
Видалення аденоїдів аденотомом Бекмана, мікродобрідером та методом ЕТА	0	17	0	0
Видалення аденоїдів аденотомом Бекмана, носоглотковим конхотомом та методом ЕТА	0	26	0	0
Видалення аденоїдів аденотомом Бекмана та носоглотковим конхотомом	0	0	0	18
Видалення аденоїдів аденотомом Бекмана, гортанними щипцями та методом ЕТА	0	5	0	0
Видалення аденоїдів аденотомом Бекмана та гортанними щипцями	0	0	0	3
Видалення аденоїдів аденотомом Бекмана та методом ЕТА, ЕТА трубних та бокових валиків	0	24	0	0
Разом	92 (52,6%)	83 (47,4%)	34 (53,1%)	30 (46,9%)



Мал. 2. Ринопневмограма пацієнтки С., 14 років, до лікування

Умовні позначення: Н – крива носового дихання, Р – крива ротового дихання, Нп – крива носового дихання справа, Нл – крива носового дихання зліва, С – дихання у спокої, Ф – форсоване дихання.

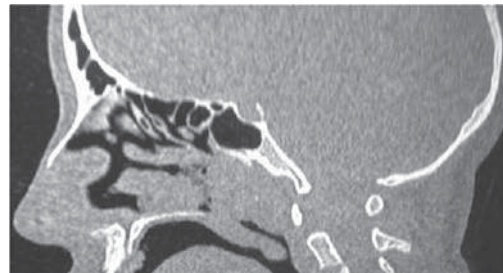
Пацієнтка С., 14 років, госпіталізована у клініку з діагнозом «викривлення перегородки носа, двобічний хоанальний поліп».

Дитина скаржилась на відсутність носового дихання. Хворіє з дошкільного віку. Під час передньої риноскопії виявлено викривлення перегородки носа S-подібної форми, у задніх відділах носа з обох боків виявлено утворення округлої форми, подібні до хоанального поліпа, білувато-сірого кольору. Під час задньої риноскопії фіксували утворення округлої форми такого самого кольору. Призначено комп'ютерну томографію порожнини носа та приносових синусів.

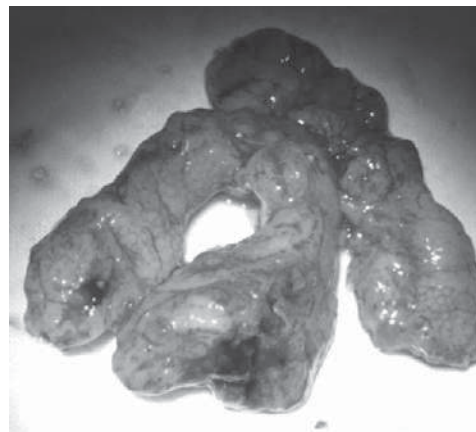
На мал. 2А наведена ринопневмограма (Н) та крива ротового дихання (Р) при спокійному (С) та форсованому (Ф) диханні, а на мал. 2Б – криві реєстрації носового дихання через праву (Нп) та ліву (Нл) половину носа до лікування.

З мал. 2А видно, що до операції спостерігається зниження амплітуди кривої носового дихання ($A_{nc}=5$ мм, $A_{nf}=9$ мм; у контрольній групі дані показники мають значення відповідно $14,4\pm 0,66$ мм і $8,55\pm 0,44$ мм). Низькі показники коефіцієнта носоротового дихання у стані спокою і при форсованому диханні ($K_{НРc}=0,3$, $K_{НРф}=0,6$; у контрольній групі їхні величини становлять відповідно $0,49\pm 0,05$ і $0,87\pm 0,19$) та нормальна величина амплітуди ротового дихання ($A_{rc}=15$ мм, $A_{rf}=25$ мм; контроль відповідно $17\pm 1,02$ мм і $12,8\pm 0,9$ мм) свідчать про утруднення носового дихання. Спостерігається виражена асиметрія носового дихання (мал. 2Б) під час спокійного та форсованого дихання ($КА_{Нc}=222\%$, контроль – $17,12\pm 3,27\%$; $КА_{Нф}=200\%$, контроль – $26,29\pm 5\%$).

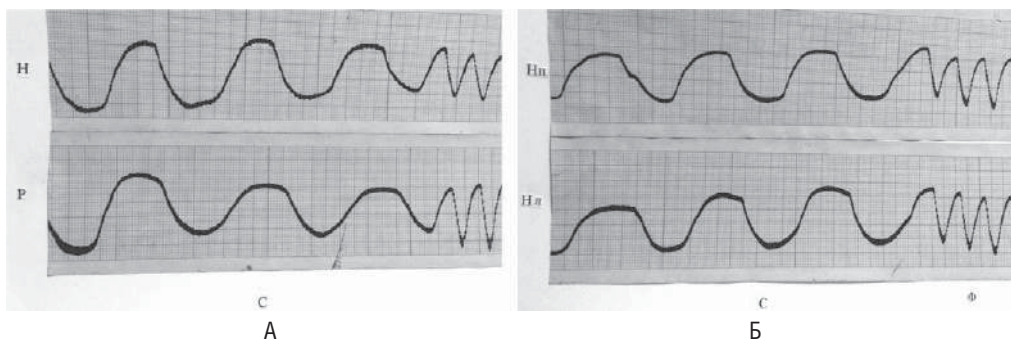
На комп'ютерній томограмі: пристінкове потовщення слизової оболонки клиноподібного синусу справа та нижніх відділів верхньощелепних синусів до 3 мм. Носова перегородка у кістковому та хрящовому відділах викривлена більше вправо з наявністю кісткового гребеня. Слизова оболонка носових раковин потовщена, не виключається наявність носових поліпів. Прокідність носової порожнини порушена. У задніх відділах порожнини носа



Мал. 3. Комп'ютерна томограма пацієнтки С., 14 років, сагітальна проекція. Аденоїдні вегетації поширюються у порожнину носа на 3 см



Мал. 4. Аденоїдні вегетації пацієнтки С., 14 років, після їхнього видалення



Мал. 5. Ринопневмограма пацієнтки С., 14 років, після лікування

Умовні позначення: Н – крива носового дихання, Р – крива ротового дихання, Нп – крива носового дихання справа, Нл – крива носового дихання зліва, С – дихання в спокої, Ф – форсоване дихання.

візуалізується вміст з пухирцями повітря. Глотковий мигдалик гіпертрофований, тотально перекриває просвіт носоглотки, поширюється у задні відділи порожнини носа до 3 см, загальний розмір аденоїдних вегетацій 6,04 см та 3,98 см (мал. 3).

Під загальним знеболюванням проведено видалення аденоїдних вегетацій з носоглотки аденотомом Бекмана № 5: аденоїди великих розмірів, половина яких знаходилася у порожнині носа. Аденоїдні вегетації були вкриті слизом, що імітувало хоанальний поліп. Після видалення слизу аденоїди мали звичайне забарвлення (мал. 4).

Під час операції фіксували кровотечу з ранової поверхні задньої стінки носоглотки. Виконана тампонада носоглотки марлевым тампоном – кровотечу стихло. У подальшому було проведено септопластику. Прокідність порожнини носа відновлена. Після видалення тампона з носоглотки кровотеча відновилася. Для її стихнення використали біполярний електрод кулеподібної форми «ін-янь» [15] з ендоскопом, після чого кровотеча стихнула протягом декількох секунд.

Тампонаду носоглотки не проводили. У якості джерела високочастотного струму використовували коагулятор ЕК-300М1 (частота струму становила 66 кГц) у режимі «перекриття».

Після хірургічних втручань носове дихання повністю відновлено (мал. 5).

Про це свідчать як величина амплітуди кривої носового (Анс=20 мм, Анф=17 мм) та ротового (Арс=19 мм, Арф=19,5 мм) дихання (мал. 5А), так і значення коефіцієнтів

носоротового дихання у стані спокою і під час форсованого дихання (КНРс=1,05, КНРф=0,87). Асиметрія носового дихання після операції (мал. 5Б) відсутня (КАНС=6,3%, КАНф=5,9%).

Актуальність даного випадку полягає у тому, що аденоїдні вегетації поширювались у порожнину носа до 3 см, були вкриті слизом та імітували хоанальний поліп. Тривала тампонада носоглотки (протягом 1 год) не привела до спинення кровотечі з ранової поверхні після видалення аденоїдних вегетацій. Використання біполярного електрода з ендоскопом та джерела високочастотного струму у 66 кГц у режимі «перекриття» забезпечило візуальний контроль за раною та ефективне спинення кровотечі.

ВИСНОВКИ

1. У 29,3% пацієнтів дитячого віку виявляється підвищена щільність аденоїдних вегетацій, а у 4,2% – аденоїдні вегетації поширюються у порожнину носа. Це утруднює, а деколи унеможлиблює їхнє видалення аденотомом Бекмана і потребує виконання «атипової» аденотомії.
2. При «атиповій» аденотомії вибір методики має бути індивідуальним залежно від щільності аденоїдних вегетацій, їхньої локалізації та наявності гіпертрофії трубних і бокових валиків.
3. Атипове розташування аденоїдних вегетацій, підвищена їхня щільність та використання традиційних інструментів для аденотомії може бути причиною рецидиву захворювання.

Сведения об авторе

Косаковская Илона Анатольевна – Кафедра детской оториноларингологии, аудиологии и фониатрии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9, тел.: (044) 236-94-48. E-mail: alkoss@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бойко Н.В., Бачурина А.С. Аденомия и аденонозиллотомия у детей с затруднением носового дыхания. Рос. ринология 2015; 23 (1): 9-12.
2. Злобина Н.В., Асманов А.И., Радциг Е.Ю. Современные методы хирургического лечения структур носоглотки: преимущества и перспективы // Лечебное дело. – 2016. – № 2. – С. 58–63.
3. Безшапочный СБ, Гасюк ЮА, Смеянов ЕВ. (2017). Гиперплазия и воспаление глоточной миндалины. – К.: Логос: 123.
4. Pediatric tonsillectomy: Clinical practice guidelines E. Lescanne, B. Chiron, I. Constant, V. Couloigner, B. Faurox, Y. Hassani, L. Jouffroy, V. Lesage, M. Mondain, C. Nowak, G. Orliaguet, A. Viot European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases (2012) 129, 264–271.
5. Заболотко ВМ та співавт. Отоларингологічна допомога дітям 0–17 років включно, що перебувають під наглядом у закладах охорони здоров'я сфери управління МОЗ України, за 2016 рік. – 2017. – 156 с.
6. Parker DL, Walner NP. Trends in the indications for pediatric tonsillectomy or adenotonsillectomy. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2011; 75: 282–285.
7. Пухлик С.М. Аденомия – исторический экскурс / С.М. Пухлик // Здоров'я України. – 2016. – № 1. – С. 37–39.
8. Monroy A, Behar P, Brodsky L. Revision adenoidectomy – a retrospective. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2008. 72:565-70.
9. Шкорботун Я.В., Лях К.В., Шкорботун В.О. Ефективність модифікованої мікродебридерної аденоотомії // Актуальні питання дитячої оториноларингології. Матеріали II Конгресу дитячих оториноларингологів України з міжнародною участю АДОУ (до 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика). – Київ, 12–13 жовтня 2018. – С. 63–64.
10. Косаківська І.А. Труднощі діагностики аденоїдних вегетацій у дітей // Современная педиатрия. – 2018. – № 5 (93). – С. 11–13.
11. Косаківська ІА (2018). Досвід виконання аденотомії у дітей // Современная педиатрия. 96; 8: 37-41.
12. Лайко АА, Косаковський АЛ, Заболотна ДД [та ін.] (2013). Дитяча оториноларингологія: Національний підручник. За ред. Лайка АА. К.: Логос: 576.
13. Косаківська І.А. Гіпертрофія глоткового мигдалика, що імітує хоанальний поліп // Современная педиатрия. – 2016. – № 5 (77). – С. 137–138.
14. Косаковський АЛ, Косаківська ІА, Семенов РГ та співавт. (2011). Патент України на винахід № 96641.
15. МПК А61В17/24 (2006.01), А61В17/32 (2006.01), А61В17/3211 (2006.01). Аденомом Косаковського – Семєнова. Заявлено 13.01.2010. Опубл. 25.11.2011. Бюл. 22.
16. Косаківська ІА (2012). Патент України на винахід № 99043. МПК (2012.01) А61В17/00. Біполярний електропристрій для коагуляції тканин. Заявлено 01.03.2011. Опубл. 10.07.2012. Бюл. 13.
17. Косаковський АЛ, Косаківська ІА, Семенов РГ та співавт. (2010). Патент України на корисну модель № 51914. МПК (2009) А61В17/00. Електропристрій для коагуляції тканин. Заявлено 13.01.2010. Опубл. 10.08.2010. Бюл. 15.
18. Косаківська ІА (2017). Патент України на корисну модель № 114693. МПК (2006.01) А61В18/04, А61В18/14. Пристрій для коагуляції. Заявлено 26.10.2016; Опубл. 10.03.2017 р. Бюл. № 5.

Статья поступила в редакцию 27.03.2020

Результаты застосування комбінованого препарату магнію і вітаміну В6 у дітей із поєднаним перебігом хронічного гастродуоденіту та первинної артеріальної гіпертензії

Ю.В. Марушко¹, А.С. Злобинець¹, Т.В. Гишак¹, О.С. Комісарова²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

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

Мета дослідження: оптимізувати лікування дітей з поєднаним перебігом хронічного гастродуоденіту (ХГД) та первинної артеріальної гіпертензії (ПАГ) на фоні гіпомagneзії шляхом включення у схему лікування комбінованого препарату магнію і вітаміну В6.

Матеріали та методи. Обстежено 20 дітей віком від 10 до 17 років з поєднаним перебігом ХГД та ПАГ та вмістом магнію у сироватці крові $\leq 0,8$ ммоль/л. Діти отримували немедикаментозне лікування, лікування ХГД відповідно до клінічного протоколу. Лікування ПАГ включало інгібітор АПФ (еналаприл) в індивідуальній дозі. Додатково призначали комбінований препарат магнію і вітаміну В6.

Результати. На тлі комбінованого лікування через 1 міс у пацієнтів найбільш інтенсивно зменшилися скарги на абдомінальний біль, нудоту, головний біль та відчуття тяжкості у шлунку. Через 3 міс достовірно зменшилися скарги на втомлюваність, нормалізувалися показники тестів самооцінки функціонального стану і суб'єктивної оцінки якості нічного сну. За даними ДМАТ, найбільш виразно знизився середньодобовий САТ та ІЧГ, САТ ($p < 0,001$), а також підвищився ДІ САТ ($p = 0,04$). За даними ФЕГДС, кількість дітей з еритематозним ХГД через 3 міс зменшилась з 40% до 10% ($\chi^2 = 4,8$; $p = 0,03$), а ерозивного ХГД не було діагностовано в жодній дитині ($\chi^2 = 8,48$; $p = 0,004$ порівняно з даними до початку терапії).

Заключення. Діти з поєднаним перебігом хронічного гастродуоденіту та первинної артеріальної гіпертензії потребують комплексної терапії із застосуванням комбінованого препарату магнію і вітаміну В6. Такий підхід сприяє разом з нормалізацією рівня магнію у сироватці крові швидкому зменшенню скарг, покращенню показників артеріального тиску, якості нічного сну, ендоскопічної картини слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки.

Ключові слова: хронічний гастродуоденіт, первинна артеріальна гіпертензія, діти, лікування, препарати магнію.

The results of using the magnesium and vitamin B6 in children with a combined course of chronic gastroduodenitis and primary arterial hypertension

Yu. V. Marushko, A. S. Zlobynets, T. V. Hyschak, O. S. Komissarova

The objective: to optimize the treatment of children with the combined course of chronic gastroduodenitis (CGD) and primary arterial hypertension (PH) against the backdrop of hypomagnesemia by including the combined preparation of magnesium and vitamin B6 in the treatment regimen.

Materials and methods. We examined 20 children aged 10 to 17 years with a combined course of CGD and PH and a serum magnesium content of $\leq 0,8$ mmol/L. Children received non-drug treatment, treatment of CGD in accordance with the clinical protocol. PH treatment included an ACE inhibitor (enalapril) in an individual dose. Additionally preparation of magnesium and vitamin B6 was assigned.

Results. Against the background of combined treatment, after 1 month, complaints of abdominal pain, nausea, headache and a feeling of heaviness in the stomach were decreased most intense in patients. After 3 months, complaints of fatigue significantly decreased and normalized tests of self-assessment of the functional state and subjective assessment of the quality of night sleep. According to the ABPM data, the average daily SBP and SBP load ($p < 0,001$) decreased most distinctly, and the SBP dipping increased ($p = 0,04$). According to endoscopy results, the number of children with erythematous CHD after 3 months decreased from 40% to 10% ($\chi^2 = 4,8$; $p = 0,03$), and erosive CHD was not diagnosed in any child ($\chi^2 = 8,48$; $p = 0,004$ compared with the data before treatment).

Conclusions. Children with a combined course of CGD and PH need complex therapy using a combination of magnesium and vitamin B6. This approach contributes to the normalization of serum magnesium levels, the rapid reduction of complaints, the improvement of blood pressure, the quality of night sleep and the endoscopic picture of the gastric mucosa and duodenum.

Key words: chronic gastroduodenitis, primary arterial hypertension, children, treatment, magnesium preparations.

Результаты использования комбинированного препарата магния и витамина В6 у детей с сочетанным течением хронического гастродуоденита и первичной артериальной гипертензии

Ю.В. Марушко, А.С. Злобинець, Т.В. Гишак, О.С. Комісарова

Цель исследования: оптимизировать лечение детей с сочетанным течением хронического гастродуоденита (ХГД) и первичной артериальной гипертензии (ПАГ) на фоне гипомagneзмии путем включения в схему лечения комбинированного препарата магния и витамина В6.

Материалы и методы. Обследованы 20 детей в возрасте от 10 до 17 лет с сочетанным течением ХГД и ПАГ и содержанием магния в сыворотке крови $\leq 0,8$ ммоль/л. Дети получали немедикаментозное лечение, лечение ХГД в соответствии с клиническим протоколом. Лечение ПАГ включало ингибитор АПФ (эналаприл) в индивидуальной дозе. Дополнительно назначали комбинированный препарат магния и витамина В6.

Результаты. На фоне комбинированного лечения через 1 мес у пациентов наиболее интенсивно уменьшились жалобы на боль в животе, тошноту, головную боль и ощущение тяжести в желудке. Через 3 мес достоверно уменьшились жалобы на утомляемость, нормализовались показатели тестов самооценки функционального состояния и субъективной оценки качества ночного сна. По данным СМАД, количество детей с эритематозным ХГД через 3 мес уменьшилось с 40% до 10% ($\chi^2 = 4,8$; $p = 0,03$), а эрозивного ХГД не было диагностировано ни у одного ребенка ($\chi^2 = 8,48$; $p = 0,004$ по сравнению с данными до начала терапии).

Заключение. Дети с сочетанным течением хронического гастродуоденита и первичной артериальной гипертензии нуждаются в комплексной терапии с применением комбинированного препарата магния и витамина В6. Такой подход способствует вместе с нормализацией уровня магния в сыворотке крови быстрому уменьшению жалоб, улучшению показателей артериального давления, качества ночного сна, эндоскопической картины слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, первичная артериальная гипертензия, дети, лечение, препараты магния.

Проблема лікування поєднаної патології на сьогодні залишається актуальною в педіатрії, оскільки потребує комплексного впливу на організм і оптимального підбору лікувальних заходів [1]. Особливо це стосується поєднання хронічного гастродуоденіту (ХГД) та первинної артеріальної гіпертензії (ПАГ), які посідають одне з провідних місць у загальній захворюваності дитячого населення.

Програма лікування як ХГД, так і ПАГ включає нормалізацію способу життя і фізичної активності, відмову від шкідливих звичок, дотримання дієтичного харчування. Згідно з протоколами лікування дітей з ХГД [2], у період загострення першим етапом виступає ерадикаційна терапія, пригнічення гіперпродукції соляної кислоти та пепсину, а також відновлення моторики гастродуоденальної зони. Проте, як свідчать дані літератури, при поєднаній патології ХГД і ПАГ такої схеми лікування часто буває недостатньо – захворювання набуває торпідного і часто рецидивуючого перебігу. З урахуванням цих даних продовжується вивчення впливу різних лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні ПАГ, на слизову оболонку шлунка, і навпаки, вплив комплексного лікування гастропатології на рівень артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з поєднанням цих захворювань.

Дослідженнями останніх років підтверджено протекторну роль інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину на слизову оболонку (СО) шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК), зокрема здатність цих препаратів покращувати місцеву перфузію СО шлунка без значного впливу на систему гемодинаміку [3]. Виявлено також, що застосування інгібіторів АПФ сприяє нормалізації процесів проліферації та супроводжується зменшенням гістоморфологічних та ендоскопічних проявів гастриту, що є перспективним у їхньому використанні при поєднаному перебігу ХГД та ПАГ [4].

У 2006 році з'явилися перші повідомлення про гіпомагніємію як побічний ефект тривалого вживання інгібіторів протонної помпи. Основною причиною гіпомагніємії, спричиненої інгібіторами протонної помпи, є порушення кишкової абсорбції іонів магнію [5, 6]. На сучасному етапі дані літератури щодо впливу інгібіторів протонної помпи на рівень магнію в організмі суперечливі. Так, S. Liao та співавтори [7] виявили підвищення в 1,4 рази ризику розвитку гіпомагніємії у дорослих, які приймали інгібітори протонної помпи, порівняно з контролем. Водночас у дітей, які приймали дані препарати у середньому 34,2 міс, впливу на рівень магнію виявлено не було [8].

Особливо високий ризик розвитку гіпомагніємії спостерігається при комбінації інгібіторів протонної помпи з петлевими діуретиками [9], що слід враховувати при призначенні лікування пацієнтам з ПАГ, які отримують у комбінованій антигіпертензивній терапії гідрохлортиазид.

Отримано також достовірні дані про помірний антигіпертензивний ефект препаратів магнію [10].

Слід враховувати, що вміст магнію у сироватці крові не завжди відображає його внутрішньоклітинний дефіцит. Так, у 10–30% населення дефіцит магнію проявляється субклінічними ознаками при рівні магнію у сироватці <0,80 ммоль/л [11]. Тому в практичній медицині використовують клінічні маркери дефіциту магнію [12].

X. Zhang та співавтори [13] зазначають, що споживання 368 мг магнію на день протягом 3 міс знижувало САТ на 2,00 мм рт.ст. (95%, ДІ: 0,43–3,58) а ДАТ – на 1,78 мм рт.ст. (95%, ДІ: 0,73–2,82). Ці зміни супроводжувались підвищенням рівня магнію у сироватці крові на 0,05 ммоль/л (95% ДІ: 0,03, 0,07) порівняно з плацебо. У мета-аналізі, в якому було задіяно 135 пацієнтів з початковим САТ >155 мм рт.ст., вживання магнію на тлі антигіпертензивної терапії знижувало САТ на 18,7 мм рт.ст. [95% СІ=-14.95 до -22.45] p<0,0001 від початкового рівня та ДАТ на -10,9 мм рт.ст. [95% ДІ=-8,73 до -13,1] p<0,0001 [14].

За результатами попередніх досліджень [15] препарати магнію добре зарекомендували себе у комплексному лікуванні дітей з лабільною ПАГ, а також при декомпенсації стабільної ПАГ II ступеня, оскільки саме у пацієнтів цих категорій зазвичай спостерігаються найнижчі показники концентрації магнію у сироватці крові.

Доведено, що застосування препаратів магнію позитивно впливає на швидкість засинання [16, 17], при цьому підвищуючи рівень мелатоніну і знижуючи рівень кортизолу [18].

Розробляються нові комбіновані лікарські препарати, що містять комбінацію вісмуту і магнію, ефект яких пояснюють гальмуванням факторів, пов'язаних із запаленням [19].

Ураховуючи позитивний вплив комбінованого препарату магнію та інгібіторів АПФ на перебіг ХГД, перспективним є вивчення їхнього впливу на поєднаний перебіг ХГД і ПАГ у дітей. Особливо це важливо з урахуванням можливого дефіциту магнію у цих пацієнтів, що може виникати під час тривалої терапії ХГД. Проте в дитячій популяції це питання досліджено недостатньо.

Мета дослідження: оптимізувати лікування дітей з поєднаною патологією ХГД та ПАГ на фоні гіпомагніємії шляхом включення у схему лікування комбінованого препарату магнію і вітаміну В6.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Були обстежені 20 дітей віком від 10 до 17 років з поєднаними перебігом ХГД та ПАГ та вмістом магнію у сироватці крові $\leq 0,8$ ммоль/л, що перебували на стаціонарному лікуванні у дитячій клінічній лікарні № 5 Святошинського району м. Києва.

Діти отримували немедикаментозне лікування, лікування ХГД відповідно до клінічного протоколу (Наказ МОЗ від 29.01.2013 р. № 59). Дітям (n=13), у яких було виявлено Н. рулої, призначали ерадикаційну терапію. Лікування ПАГ включало інгібітор АПФ (еналаприл) в індивідуальній дозі (10–20 мг на добу) курсом не менше 3 міс. Додатково призначали комбінований препарат магнію та вітаміну В6 по 4 таблетки на добу (1 таблетка містить магнію лактату дигідрату 470 мг та піридоксину гідрохлориду 5 мг) протягом 1–2 міс (залежно від динаміки рівня магнію у сироватці крові протягом лікування).

Критерії включення у дослідження:

- клінічні прояви ХГД та ПАГ з урахуванням скарг, анамнезу;
- проведення діагностичної фіброезофагогастродуоденоскопії (ФЕГДС) з прицільною біопсією для гістологічного підтвердження діагнозу, добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ);
- інформаційна згода батьків або опікунів на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- вживання протимікробних препаратів і колоїдних препаратів вісмуту протягом останніх 2 міс перед дослідженням.

Дослідження було виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження був затверджений комісією з питань етики приватного вищого навчального закладу «ПВНЗ Київський медичний університет» (протокол № 2 від 02.12.2014 р.).

Верифікацію діагнозу здійснювали згідно з протоколами діагностики та лікування захворювань органів травлення [2] та ПАГ [20–23] у дітей.

Усім пацієнтам проведено загально-клінічне обстеження та лабораторно-інструментальні дослідження, необхідні для уточнення основного та супутніх захворювань. Для визначення стану слизового і підслизового шару стінки шлунка і ДПК виконували ФЕГДС з прицільною біопсією.

Таблиця 1

Динаміка клінічної картини протягом лікування (кількість дітей, що мають клінічний симптом), абс. число (%)

Скарга	До лікування	Через 1 міс	Через 3 міс	Статистичний показник	
				Через 1 міс	Через 3 міс
Больовий абдомінальний синдром	18 (90,0)	2 (10,0)	0	$\chi^2=25,6$ $p<0,001$	$\chi^2=32,72$ $p<0,001$
Порушення апетиту	8 (40,0)	2 (10,0)	1 (5,0)	$\chi^2=4,8$ $p=0,03$	$\chi^2=7,03$ $p=0,008$
Нудота	18 (90,0)	4(20,0)	2 (10,0)	$\chi^2=19,8$ $p<0,001$	$\chi^2=25,6$ $p<0,001$
Відрижка	9 (45,0)	2 (10,0)	0	$\chi^2=6,14$ $p=0,01$	$\chi^2=11,61$ $p<0,001$
Печія	1 (5,0)	0	0	$\chi^2=1,03$ $p=0,31$	$\chi^2=1,03$ $p=0,31$
Блювота	3 (15,0)	0	0	$\chi^2=3,24$ $p=0,07$	$\chi^2=3,24$ $p=0,07$
Відчуття важкості в ділянці шлунка	16 (80,0)	6 (30,0)	3 (15,0)	$\chi^2=10,1$ $p=0,001$	$\chi^2=16,94$ $p<0,001$
Підвищена втомлюваність	19 (95,0)	15 (75,0)	7 (35,0)	$\chi^2=3,14$ $p=0,08$	$\chi^2=15,82$ $p<0,001$
Головний біль	19 (95,0)	7(35,0)	4(20,0)	$\chi^2=15,82$ $p<0,001$	$\chi^2=23,02$ $p<0,001$
Запаморочення	13 (65,0)	4 (20,0)	2 (10,0)	$\chi^2=8,29$ $p=0,004$	$\chi^2=12,91$ $p<0,001$
Кардіалгії	8 (40,0)	2(10,0)	1 (5,0)	$\chi^2=4,8$ $p=0,03$	$\chi^2=7,03$ $p=0,008$
Серцебиття	11 (55,0)	4(20,0)	2 (10,0)	$\chi^2=5,23$ $p=0,02$	$\chi^2=9,23$ $p=0,002$

Таблиця 2

Динаміка кількості дітей зі зниженими показниками диференційованої самооцінки функціонального стану і недостатньою якістю нічного сну протягом лікування, абс. число (%)

Скарга	До лікування	Через 1 міс	Через 3 міс	Статистичний показник	
				Через 1 міс	Через 3 міс
Самопочуття	9 (45,0)	3 (15,0)	1 (5,0)	$\chi^2=4,29$ $p=0,04$	$\chi^2=8,53$ $p=0,003$
Активність	18 (90,0)	9 (45,0)	6 (30,0)	$\chi^2=9,23$ $p=0,002$	$\chi^2=15,0$ $p<0,001$
Настрій	10 (50,0)	3(15,0)	2 (10,0)	$\chi^2=5,58$ $p=0,02$	$\chi^2=7,62$ $p=0,006$
Сон	10 (50,0)	2 (10,0)	2 (10,0)	$\chi^2=7,62$ $p=0,006$	$\chi^2=7,62$ $p=0,006$

Діагностика хелікобактерної інфекції проводилась гістологічним методом, визначенням антигенів *H. Pylori* у калі – СІТО TEST *H. Pylori Ag* (фірми Cer TestBiotec. S.L., Іспанія). Деяким пацієнтам проводили експрес-діагностику за допомогою тест-системи «ХЕЛІК» з індикаторною трубкою (ООО «АМА», Росія).

Форму ПАГ визначали згідно з класифікацією (В.Г. Майданник, М.В. Хайтович, М.М. Коренев, Л.Ф. Богмат, 2006 р.) за допомогою ДМАТ з використанням апарату Meditech АВРМ-04 (Угорщина). Артеріальний тиск вимірювали за стандартним протоколом кожні 15 хв удень (6:30–21:30) і кожні 30 хв вночі (22:00–6:00).

Опитування за тестом диференційованої самооцінки функціонального стану (САН) за методикою В.А. Доскіна та

співавторів (1973) проводилося для діагностики астеничного синдрому. Якість нічного сну досліджували за допомогою анкети бального оцінювання суб'єктивних характеристик сну (А.М. Вейн, Я.И. Левин, 1998).

Вміст магнію у сироватці крові визначали за допомогою фотометричного колориметричного методу з використанням реактивів фірми «Human» (Німеччина) на апараті «Humalazer-2000».

Результати обробляли комплексом ліцензійного програмного забезпечення для статистичного оброблення даних SPSS та Microsoft Excel-2003 з обчисленням середнього значення (M) і похибки середньої величини (m). Оцінювання достовірності відмінностей проводили параметричними і

Динаміка показників ДМАТ у дітей груп дослідження

Ознака	До лікування	Через 3 міс	p
Середньодобовий САТ, мм рт.ст.	142,3±1,5	131,4±1,4	<0,001
Середньодобовий ДАТ, мм рт.ст.	70,8±1,1	69,8±1,5	0,59
ІЧГ САТ, %	73,4±2,1	50,2±1,9	<0,001
ІЧГ ДАТ, %	24,5±2,9	22,4±2,6	0,59
ДІ САТ, %	4,6±1,1	7,9±1,12	0,04
ДІ ДАТ, %	10,3±1,0	11,7±2,1	0,55
КВ САТ день, %	9,7±0,4	10,8±0,43	0,07
КВ ДАТ день, %	12,3±0,7	12,8±1,1	0,7
КВ САТ ніч, %	9,7±0,7	10,3±0,8	0,58
КВ ДАТ ніч, %	14,3±0,7	13,8±0,8	0,64

Примітки: ІЧГ – індекс часу гіпертензії, ДІ – добовий індекс, КВ – коефіцієнт варіації.

непараметричними методами за допомогою критеріїв Стьюдента. Для порівняння частотних показників у вибірках застосовувалися критерій Пірсона χ^2 . Відмінності вважали значущими при вірогідності помилки (α) нульової гіпотези не більше 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У процесі дослідження була проаналізована динаміка клінічної картини у дітей, які мали клінічні симптоми, протягом лікування. Дані представлені у табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, через 1 міс після початку лікування у пацієнтів з поєднаною патологією на тлі дефіциту магнію найбільш інтенсивно зменшилися скарги на абдомінальний біль (у 9 разів), нудоту (у 4,5 разу), головний біль (у 2,7 разу) та відчуття тяжкості у шлунку (у 2,67 разу). До кінця першого місяця зберігалися скарги тільки на підвищену втомлюваність – у 75,0% дітей ($\chi^2 = 3,14$; $p = 0,08$). Через 3 міс підвищену втомлюваність відзначали 35,0% дітей ($\chi^2 = 15,82$; $p < 0,001$).

Протягом лікування була вивчена динаміка кількості дітей зі зниженими показниками диференційованої самооцінки функціонального стану і недостатньою якістю нічного сну. Результати представлені у табл. 2.

Дані табл. 2 свідчать, що у дітей через 1 міс найбільш виражено відзначали покращення «Активності» у 2 рази ($\chi^2 = 9,23$; $p = 0,002$) та у 5 разів якості нічного сну ($\chi^2 = 7,62$; $p = 0,006$). Через 3 міс у жодної дитини не фіксували погіршення показників.

ДМАТ проводили усім дітям на початку лікування і через 3 міс (табл. 3).

Було виявлено, що на тлі комбінованої терапії найбільш виражено знизився середньодобовий САТ (на 10,9 мм рт.ст.) та ІЧГ САТ (на 23,2%). Також спостерігалось покращення нічного зниження АТ, що супроводжувалося підвищенням ДІ САТ (на 3,3%). Суттєвих змін варіабельності АТ не відбувалося. При катамнестичному спостереженні протягом 3 міс у жодної дитини не спостерігалось прогресування ПАГ.

Дослідження ЧСС через 3 міс від початку лікування виявило його зниження з $82,2 \pm 2,1$ уд/хв до $75,2 \pm 1,5$ уд/хв ($p = 0,01$).

Паралельно зменшенню скарг і покращенню показників з боку серцево-судинної системи у пацієнтів відзначали нормалізацію ендоскопічної картини СО шлунка і ДПК. Зокрема, якщо за даними ФЕГДС еритематозний гастрит на початку лікування виявляли у 40% пацієнтів, то при повторному ФЕГДС через 3 міс катаральні зміни СО шлунка і ДПК зберігалися тільки у 10% дітей ($\chi^2 = 4,8$; $p = 0,03$). Також через 3 міс від початку лікування не було виявлено ерозивного та суб-

атрофічного ХГД, хоча до лікування ці морфологічні форми виявляли у 35,0% дітей – ерозивний ХГД ($\chi^2 = 8,48$; $p = 0,004$), у 15,0% дітей – субатрофічний ХГД ($\chi^2 = 3,24$; $p = 0,07$). Гіперпластичний ХГД був діагностований у 2 (10,0%) дітей до початку лікування та в 1 (5,0%) пацієнта через 3 міс після лікування ($\chi^2 = 0,36$; $p = 0,55$). Такі дані можуть свідчити про позитивний вплив комбінованої терапії на репаративні можливості СО шлунка і ДПК.

Аналіз ерадикації *H. pylori* протягом дослідження засвідчив, що успішна ерадикація була досягнута у 13 (100%) дітей з хелікобактер-асоційованим ХГД.

Вивчення концентрації магнію у сироватці крові засвідчило, що порівняно з початковим рівнем $0,74 \pm 0,02$ ммоль/л до лікування, концентрація магнію підвищилася до $0,89 \pm 0,03$ ммоль/л через 1 міс ($p < 0,001$). Проте чотирьом дітям було рекомендовано продовжити вживання комбінованого препарату магнію та вітаміну В6 ще на 1 міс. Через 3 місяці рівень магнію у сироватці крові дорівнював $0,92 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,001$) і у всіх дітей став більше 0,8 ммоль/л.

Побічних дій від лікарських засобів, які входили у схему лікування, у жодної дитини не виявлено.

Отже, проведене дослідження дало можливість виявити, що додавання комбінованого препарату магнію та вітаміну В6 до комплексної терапії дітей з поєднаною патологією ХГД і ПАГ сприяло разом з нормалізацією рівня магнію у сироватці крові ліквідації проявів синдрому неспецифічної хронічної інтоксикації. Аналогічні зміни було виявлено в деяких інших дослідженнях, що продемонстрували ефективність подібних препаратів у корекції астенічних і психовегетативних порушень у дітей з ХГД [12]. Проте у даному дослідженні також було виявлено гарну динаміку зниження АТ, покращення якості нічного сну і репаративних властивостей СО шлунка і ДПК на тлі комбінованої терапії.

Позитивний вплив комбінованих препаратів магнію та вітаміну В6 на якість нічного сну у дітей фіксували і раніше [17, 24, 25]. Проте у разі поєднаного перебігу ПАГ і ХГД це питання не досліджували.

Помірний антигіпертензивний ефект препаратів магнію наведено у дослідженнях у дорослих, але вони не стосувалися поєднання гіпертензії з ХГД [10, 13, 26].

Був відзначений позитивний вплив комбінованої терапії на репаративні можливості СО шлунка і ДПК зокрема за рахунок підвищення рівня магнію у сироватці крові. Дослідження підтверджуються даними інших авторів, що вказують на необхідність урахувати при лікуванні ХГД збільшену потребу у споживанні магнію [27] і порушення всмоктування магнію у тонкому кишечнику, наслідком чого виникає рухова дисфункція травного тракту і порушення трофіки СО [28].

Отже, результати лікування свідчать про необхідність вживання комбінованого препарату магнію та вітаміну В6 для досягнення кращих результатів лікування у дітей з поєднаною патологією ХГД та ПАГ, що перебігає на тлі магнієвого дефіциту.

ВИСНОВКИ

1. Комплексна терапія дітей з поєднаною патологією хронічного гастродуоденіту (ХГД) та первинної артеріальної гіпертензії (ПАГ) на тлі магнієвого дефіциту із застосуванням інгібітору АПФ еналаприла та комбінованого препарату магнію і вітаміну В6 протягом одного місяця сприяє зменшенню абдомінального болю, нудоти, головного болю та відчуття важкості у шлунку, а також покращує показники «Активнос-

ті» та якості нічного сну. Вживання комбінованого препарату магнію і вітаміну В6 протягом 3 міс зменшує скарги на підвищену втомлюваність і сприяє нормалізації показників тестів самооцінки функціонального стану та якості нічного сну.

2. Запропонована комплексна терапія разом із нормалізацією рівня магнію у сироватці крові сприяє зниженню середньодобового САТ на 10,9 мм рт.ст., ГЧГ САД – на 23,2% та підвищення ДІ САТ на 3,3% у дітей з поєднаним перебігом ХГД та ПАГ.

3. У дітей з поєднаною патологією ХГД та ПАГ на тлі магнієвого дефіциту під впливом комплексної терапії покращується ендоскопічна картина слизової оболонки (СО) шлунка і дванадцятипалої кишки, що проявляється у достовірному зменшенні кількості дітей з еритематозними та ерозивними змінами СО.

Сведения об авторах

Злобинець Антонина Сергеевна – Кафедра детских болезней Частного высшего учебного заведения «Киевский медицинский университет», 02099, г. Киев, ул. Бориспольская, 2; тел.: (066) 425-51-27. E-mail: antoninazlobin@ukr.net
ORCID ID:0000-0003-3817-1684

Марушко Юрий Владимирович – Кафедра педиатрии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13; тел.: (068) 024-22-39. E-mail: iurii.marushko@gmail.com
ORCID ID:0000-0001-8066-9369

Гишак Татьяна Витальевна – Кафедра педиатрии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13; тел.: (067) 501-67-48. E-mail: tgischak@i.ua
ORCID ID:0000-0002-7920-7914

Комиссарова Ольга Сергеевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: o.komis@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Хавкин АИ, Гурова ММ, Новикова ВП (2018). Применение индекса коморбидности для оценки влияния сочетанной патологии на характер течения хронического гастродуоденита у подростков. Педиатрия. 97(6):19-25.
- Наказ МОЗ від 29.01.2013 № 59 «Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей». – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130129_0059.html.
- Truse R, Voß F, Herminghaus A, Schulz J, Weber APM, Mettler-Altman T et al. (2019) Local gastric RAAS inhibition improves gastric microvascular perfusion in dogs. J Endocrinol. 241(3):235-47.
- Животова ЕЮ, Тимошин СС. (2011). Участие ренин-ангиотензиновой системы в поддержании тканевого гомеостаза в различных клеточных популяциях. Современные технологии в медицине. 4:120-5.
- Janett S, Bianchetti MG, Milani GP, Lava SA. (2016). Hypomagnesemia Following Prolonged Use of Proton-pump Inhibitors. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 62(4):e39.
- Pisani LF, Filippi E, Vavassori S, Munizio N, Vecchi M, Pastorelli L. (2016). Effect of proton pump inhibitors on magnesium balance: is there a link to cardiovascular risk? MagnesRes. 29: 1-10.
- Liao S, Gan L, Mei Z. (2019). Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of hypomagnesemia: An updated systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 98(13):e15011.
- Joan S. Di Palma, Suzanne C. Kenyon, Sheeja K. Abraham, Fernando del Rosario (2013). Tu1835 Hypomagnesemia Is Not Associated With Chronic Proton Pump Inhibitor (PPI) Use in Pediatric Patients Gastroenterology. 144(5):858-859.
- Kieboom BC, Kiefe-DeJong JC, Eijgelsheim M, Franco OH, Kuipers EJ, Hofman A et al. (2015). Proton Pump Inhibitors and Hypomagnesemia in the General Population: A Population-Based Cohort Study. Am J KidneyDis. 66: 775-82.
- Барышникова ГА, Чорбинская СА, Степанова ИИ, Блохина ОЕ. (2019). Дефицит калия и магния, их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможность коррекции. Consilium Medicum. 21(1):67-73.
- Costello RB, Elin RJ, Rosanoff A, Wallace TC, Guerrero-Romero F, Hruby A et al. (2016). Perspective: the case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: The time has come. AdvNutr. 7:977–93.
- Бекетова ГВ, Солдатова ОВ. (2015). Астения – «сели батарейки»? Физиологические подходы к коррекции астенических и психоэмоциональных нарушений у детей с хроническим гастродуоденитом. Педиатрия. Восточная Европа. 2(10):62-74.
- Zhang X, Li Y, Del Gobbo C, Rosanoff A, Wang J, Zhang W et al. (2016). Effects of magnesium supplementation on blood pressure: A meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. Hypertension. 68:324–33.
- Rosanoff A, Plesset MR. (2013). Oral magnesium supplements decrease high blood pressure (SBP>155 mmHg) in hypertensive subjects on anti-hypertensive medications: a targeted meta-analysis. MagnesRes. 26:93–9.
- Гишак ТВ. Первинна артеріальна гіпертензія у дітей: системні механізми адаптації, диференційована терапія [Текст]: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.10 / Гишак Тетяна Віталіївна ; Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. – К., 2017. – 36 с.
- Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2013). Вплив комбінованого препарату магнію на астеничні прояви та якість нічного сну у дітей з первинною артеріальною гіпертензією. Сучасн. Педиатрія. 3:94-9.
- Cao Y, Zhen S, Taylor AW, Appleton S, Atlantis E, Shi Z. (2018). Magnesium Intake and Sleep Disorder Symptoms: Findings from the Jiangsu Nutrition Study of Chinese Adults at Five-Year Follow-Up. Nutrients. 10(10):1354.
- Abbasi B. (2012). The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: A double-blind placebo controlled clinical trial. J. Res. Med. Sci. 17(12):1161–9.
- Li Q, Wang N, Hu F, Li C, Li J, Yang G. (2016). Study of compound bismuth and magnesium granules on clearance of helicobacter pylori infection in KM mice. Int J ClinExp Med. 9(7):12888-12895.
- Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. (2016). European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens. 34(10):1887-920.
- Рекомендації Української асоціації кардіологів із профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. (2011). 5-те видання, випр. і доп. – К.: ППВМБ: 80.
- Рекомендації Української асоціації кардіологів, Української асоціації ендокринних хірургів, асоціації нефрологів України з диференційної діагностики артеріальних гіпертензій. (2014). Артеріальна гіпертензія. 3:64-93.
- Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Артеріальна гіпертензія» Наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384.
- Baza FE, AlShahawi HA, Zahra S, Abdel Hakim RA (2016) Magnesium supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder. Egypt J Med Hum Genet 17:63–70.
- Djokic G, Vojvodic P, Korcok D, Agic A, Rankovic A, Djordjevic V, et al. (2019). The Effects of Magnesium – Melatonin – Vit B Complex Supplementation in Treatment of Insomnia. Open Access Maced J Med Sci. 7(18):3101–3105.
- Dibaba DT, Xun P, Song Y, Rosanoff A, Shechter M, He K. (2017). The effect of magnesium supplementation on blood pressure in individuals with insulin resistance, prediabetes, or noncommunicable chronic diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J ClinNutr. 106:921–9.
- Cao S, Hodges JK, McCabe LD, Weaver CM. (2019). Magnesium Requirements in Children: Recommendations for evaluation and Comparison With Current Evidence for Adults. Nutrition Today. 54(5):195–206.
- Федосеєнко МВ, Шилієв РР, Громова ОА, Петрова ОА, Колилова ЕБ, Князева ІВ. Биологическая роль магния, кальция и цинка в регуляции функций и развитии заболеваний пищеварительной системы у детей. Вопросы современной педиатрии. 2003;2(6):67-72.

Статья поступила в редакцию 30.03.2020

Laparoscopic myomectomy in women with redroductive intentions (Literature review)

I.Z. Gladchuk, G.V. Shitova, N.A. Zarzhitska
Odessa National Medical University

Uterine fibroids are the most common benign tumors of the female genital tract and are associated with numerous clinical problems. Laparoscopic myomectomy is an absolute alternative to standard open surgical technique with comparable long-term results. Due to the wide use and improvement of operational techniques with laparoscopic access, the pressing issue is possibility of its use in women, who have leiomyomas of the uterus and reproductive intentions.

The attitude to the quality of endoscopic suturing of the uterus after the enucleation of the knot and capability of suture during the next pregnancy is controversial. The technical aspects of suture of uterine incisions and also experience and skill of a surgeon during myomectomy deserves special attention. Uterine ruptures during the pregnancy and delivery are connected with violation of suture techniques – one-row uterine suture is compared with layering, and it's extremely important for the full recreation of uterine-wall integrity after the removal of leiomyoma; wide use of electrocoagulation, which can lead to burns of myometrium with the further worsening of tissue regeneration. Given the need for an individual approach to each patient with uterine fibroids and reproductive intentions, surgical technique, access, choice of energy and suture are determined by each surgeon depending on the size, localization of uterine fibroids and clinical course to obtain the most effective postoperative result.

The article is dedicated to peculiarities of the laparoscopic myomectomy in women of reproductive age. Laparoscopic myomectomy, when performed by an experienced surgeon, can be considered a safe technique with good results in terms of pregnancy outcome.

Key words: uterine fibroids, fibroid, myomectomy, laparoscopy, surgical technique.

Лапароскопічна консервативна міомектомія у пацієнток із репродуктивними намірами (Огляд літератури)

I.З. Гладчук, Г.В. Шитова, Н.А. Заржицька

Міома матки – найпоширеніша доброякісна пухлина жіночої репродуктивної системи, яка пов'язана з багатьма клінічними проблемами. Лапароскопічна міомектомія – абсолютна альтернатива стандартній відкритій хірургії із зіставними віддаленими результатами. У зв'язку з широким використанням та вдосконаленням оперативних технік з лапароскопічним доступом сьогодні гостро стоїть питання можливості його застосування у жінок, які мають лейоміому матки та репродуктивні наміри.

Неоднозначним є відношення до якості накладання ендоскопічного шва на матку після енуклеації вузла та спроможності шва під час наступної вагітності. На особливу увагу заслуговують як технічні аспекти ушивання розрізу на матці, так і досвід та навички хірурга при проведенні міомектомії. Розриви матки під час вагітності та пологів, за даними різних літературних джерел, пов'язані, як правило, саме з порушенням техніки ушивання дефекту маткової стінки – однорядний шов на матці порівняно з пошаровим ушиванням, що вкрай необхідно для повноцінного відновлення цілісності стінки матки після видалення лейоміоми; широке застосування електрокоагуляції, висока енергія якої може призвести до опіку міометрія з подальшим погіршенням процесів регенерації тканин. Ураховуючи необхідність індивідуального підходу до кожної пацієнтки з міомою матки та репродуктивними намірами, хірургічну техніку, доступ, вибір енергій та шовного матеріалу визначає кожний хірург залежно від розміру, локалізації міоми матки та клінічного перебігу для отримання найбільш ефективного післяопераційного результату.

Стаття присвячена огляду літератури щодо особливостей проведення лапароскопічної міомектомії у жінок репродуктивного віку. Лапароскопічну міомектомію, яку виконує досвідчений хірург, можна розглядати як безпечну процедуру з хорошими результатами наступних вагітностей.

Ключові слова: міома матки, фіброїд, міомектомія, лапароскопія, хірургічна техніка.

Лапароскопическая консервативная миомэктомия у пациенток с репродуктивными намерениями (Обзор литературы)

И.З. Гладчук, А.В. Шитова, Н.А. Заржицкая

Миома матки – самая распространенная доброкачественная опухоль женской репродуктивной системы, которая связана со многими клиническими проблемами. Лапароскопическая миомэктомия – абсолютная альтернатива стандартной открытой хирургии с сопоставимыми отдаленными результатами. В связи с широким использованием и улучшением оперативных техник с лапароскопическим доступом сегодня остро стоит вопрос возможности его применения у женщин с миомой матки и репродуктивными намерениями.

Неоднозначным является отношение к качеству наложенного эндоскопического шва на матку после энуклеации узла и состоятельности шва во время последующей беременности. Особенного внимания заслуживают как технические аспекты ушивания дефекта маточной стенки, так и опыт и навыки хирурга при проведении миомэктомии. Разрывы матки во время беременности и родов, по данным литературных источников, связаны, как правило, именно с нарушением техники ушивания дефекта маточной стенки – однорядный шов на матке по сравнению с послойным ушиванием, что необходимо для полноценного возобновления целостности стенки матки после удаления миомы; частое использование электрокоагуляции, высокая энергия которой может привести к ожогу миометрия с последующим нарушением процессов регенерации тканей. Учитывая необходимость индивидуального подхода к каждой пациентке с миомой матки и репродуктивными планами, хирургическую технику, доступ, выбор энергий и шовного материала определяет каждый хирург в зависимости от размера, локализации миомы матки и клинического течения для получения более эффективного послеоперационного результата. Статья посвящена обзору литературы относительно особенностей проведения лапароскопической миомэктомии у женщин репродуктивного возраста. Лапароскопическую миомэктомію, которую выполняет опытный хирург, можно рассматривать как безопасную процедуру с хорошими результатами последующих беременностей.

Ключевые слова: миома матки, фиброид, миомэктомия, лапароскопия, хирургическая техника.

Due to the wide use and improvement of operational techniques with laparoscopic access, the pressing issue is possibility of its use in women, who have leiomyomas of the uterus and redproductive intentions [1, 2]. The attitude to the quality of endoscopic suturing of the uterus after the enucleation of the knot and capability of suture during the next pregnancy is controversial [2, 3, 4]. The technical aspects of suture of uterine incisions and also experience and skill of a surgeon deserves special attention [2, 5]. Significant advantages of laparoscopy are also important due to absence of incision of anterior abdominal wall, a less pronounced pain syndrome, blood loss reduction, a shorter period of recovery and hospital stay. However, laparoscopic myomectomy requires more time for surgery, training and special equipment [3, 4, 5, 6, 7]. Laparoscopic removal of large size fibroids from specific areas has a high intra-operative risk including possible conversion to laparotomy [3, 4, 8, 9, 10, 11]. Uterine ruptures during the pregnancy and delivery are connected with violation of suture techniques — one-row uterine suture is compared with layering, and it's extremely important for the full recreation of uterine-wall integrity after the removal of leiomyoma; wide use of electrocoagulation, which can lead to burns of myometrium with the further worsening of tissue regeneration [2, 3, 8, 9, 10]. However, this should not be a systematic contraindication to the attempt of vaginal birth in women with scar on the uterus after myomectomy [3, 8, 12]. Indirect MRI-based evidence indicates complete recovery of myometrium after caesarean section within 6 months, the required time between myomectomy and subsequent pregnancy with optimal tissue repair [3, 13]. All patients undergoing laparoscopic myomectomy should be informed of the risks of conversion laparotomy in about 8% of surgical procedures [3, 5, 8, 9, 10, 11].

Alternative treatments for uterine fibroids in patients with reproductive intentions

1. Focused Energy Delivery Systems:

- 1) thermolysis, cryomyolysis: laparoscopic thermal coagulation or cryodestruction of myomatous nodes [5, 11, 13, 14]. It should be noted that only one uterine fibroids can be treated in one procedure. However, safety / efficiency of the procedure isn't fully researched, there are following medical complications: fever, need for blood transfusion, conversion hysterectomy [3, 5, 8, 9, 14];
- 2) MR-guided focused ultrasound – limited use in women with uterine fibroids in patients with reproductive intentions.; need for MRI, long-term intervention (from minutes to few hours) [3, 11, 13];
- 3) Radiofrequency myolysis is the new way of laparoscopic myolysis, which includes delivery of radio frequency energy to myoma under ultrasonic control [3, 11].

2. *Laparoscopic-assisted myomectomy*: if the size of the uterus allows, it can be removed through a mini-laparotomy incision to complete the suture; in some cases, it is possible to further palpate smaller intramural nodes and remove them to reduce recurrence of leiomyoma and improve obstetric outcome [3, 8, 9, 15].

3. *Hand-assisted laparoscopy*.

4. *Robotic assisted laparoscopy* – only one study indicated that this treatment is associated with more blood loss than standard laparoscopic myomectomy [3, 5].

5. *Ultraminilaparotomy*: suturing of the uterus is performed through a 25 mm trocar incision, where the morcellator is inserted. This intervention is recommended for minimally invasive treatment of large myomas (cases of effective treatment of leiomyoma larger than 14 cm are described) [8].

6. *Traditional minilaparotomy* is usually performed through a 3–6 cm incision [3, 8, 10].

Indications for laparoscopic myomectomy

Most surgeons have their own criteria for laparoscopic myomectomy [5].

1. The presence of 1–3 intramural or subserous myomatous nodes up to 10 cm in diameter. They are also determined by the surgeon experience.

2. The presence of a node more than 15 cm or not more than 3 myomatous nodes of 5 cm [9].
3. The presence of 1–3 intramural or subserous myomatous nodes less than 8 cm in diameter [11].

Criteria for myomectomy for infertile patients (American College of Obstetricians and Gynecologists)

Indications: uterine fibroids in patients as a possible factor in infertility or recurrent miscarriage.

Confirmation of indications:

- 1) large uterine fibroids or specific localization is a possible factor in infertility;
- 2) there are no other causes of infertility or recurrent miscarriage.

Myomectomy criteria for patients who wish to maintain the uterus (American College of Obstetricians and Gynecologists)

Indications: uterine fibroids in patients who wish to maintain the uterus.

Confirmation of indications:

- 1) asymptomatic uterine fibroids of such size that it can be palpated transabdominally; patient has problems;
- 2) uterine fibroids, which is a possible cause of uterine bleeding (profuse bleeding with congestion or duration of more than 8 days; anemia due to acute or chronic blood loss) [7].

Preoperative preparation for conservative myomectomy

1. *Instrumental examination*. Careful preoperative examination of patients with uterine fibroids using ultrasound and, if necessary, MRI deserves special attention [3, 7]. This helps to clearly determine the number, size, localization of myomatous nodes, their relation to the uterine cavity and to the vessels [5, 16].

2. *Use of medicines*.

- 1) Gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRHa), compared to placebo and in the absence of treatment, have advantages in improving preoperative hemoglobin and hematocrit levels, reducing postoperative complications and hospital stay [5, 8]. With the use of GnRHa before myomectomy, there was a decrease in intraoperative blood loss [8]. It is worth remembering the side effects of treatment with GnRHa in the form of pronounced hypoestrogenic effect, reduction of bone mineral density, recovery of the size of the node in 2–3 months after treatment. GnRHa may cause softening of the myomatous node (development of degenerative changes), complicating dissection with prolonged laparoscopic intervention and increasing the risk of conversion laparotomy [3, 5, 6, 8, 9, 17].
- 2) Ulipristal acetate is a selective progesterone receptor modulator. This drug can be used as a preoperative preparation in women of reproductive age with uterine fibroids and moderate or severe clinical manifestations up to 3 months. The perfect use and effect of the drug is still being studied [3, 8].

3. *Correction of anemia*.

Correction of anemia in patients with uterine fibroids, considering possible intraoperative complications such as bleeding (use of selective progesterone receptor modulators, GnRHa analogues in preoperative preparation) is equally important [3, 8, 14, 16].

Anesthesia

Endotracheal anesthesia is classically used for analgesia.

Port locations for laparoscopic myomectomy are traditional

First in umbilical area for optics, second and third in inguinal areas for various instruments. However, in case of unusual or difficult cases, the location of the ports may be altered or an additional port may be installed for the convenience of the surgeon and to improve access to uterine fibroids (for example, in the middle line 2/3 of the navel to the womb) [2]. There are enthusiasts who advocate single-port

laparoscopy, but there is no evidence base for its benefits for laparoscopic myomectomy [2, 5].

A uterine manipulator is used to improve exposure. Initial abdominal examination (revision) is a visual inspection of the area under the first trocar to eliminate iatrogenic damage, then a clockwise examination of the abdominal cavity, determine the pathological formation, severity of adhesions. Revision allows to solve the fundamentally important issues for conservative myomectomy intraoperatively: number, size, localization of fibromyomas and their relationship between themselves and vessels or adjacent organs, anatomical structures [7, 14].

Stages of conservative myomectomy

Incision of tissues and removal of a myomatous node.

2. Carrying out suturing of the formed defect of the uterine wall.
3. Provision of stable hemostasis.
4. Removal of the myomatous node from abdominal cavity [4,6,7,17].

To improve the quality of surgical treatment by laparoscopy, patients with uterine leiomyoma and reproductive intentions use a number of techniques:

1. The use of techniques that reduce blood loss during surgery.
2. Use of a certain kind of energy.
3. Surgical techniques for suturing the uterus using different types of suture material [6, 8, 18].

Ways to reduce blood loss in myomectomy

Myomectomy has traditionally been considered as surgery, which leads to a high risk of intraoperative blood loss. This is due to increased blood supply to the uterine fibroids [8]. It is worth saying that the fibroid itself has little vascularization, but the surrounding myometrium contains an extensive network of blood vessels. In this case, mechanical obstruction of the venous drainage of the myometrium and endometrium with occlusion and dilation of the venous plexuses occurs under the influence of myoma. Enucleation of intramural fibroids from a pseudocapsule may result in the risk of bleeding from adjacent blood vessels. 'Dead Space', which is formed as a result of the enucleation of fibroid, is a potential place for hematoma [17].

The following methods are available to reduce blood loss in myomectomy:

- 1) preoperative use of drugs;
- 2) occlusion of blood flow in vessels;
- 3) chemical hemostasis;
- 4) Surgical techniques of directorate [14, 17].

Physical occlusion of blood flow in vessels

1. Use of tourniquets. Taylor et al. (2005) returned to the use of turnstiles for occlusion of each ovary and uterine arteries [19]. However, the use of the method is limited by the size of the fibroid, especially for uterine vessels [17, 20]. Literature sources have reported that the use of pericervical tourniquets significantly reduces blood loss during myomectomy and the need for blood transfusions [3, 19].

2. Ligation, uterine artery clipping; temporary occlusion of the internal iliac arteries, which results in cessation of blood flow in the uterine arteries and myometrial perfusion processes. These processes provide a significant reduction in intraoperative blood loss and helps to clearly define the boundaries of the myomatous node [11, 19, 20, 21]. However, these surgical procedures should be performed by an experienced surgeon, since there is always a risk of injury to the vessels [3, 17, 20]. Laparoscopic ligation of the uterine arteries has potential advantages over UAE - avoiding non-selective embolization; less postoperative pain. In the writings on the subject described cases of temporary paralysis of the obstructive nerve. Also described is a new procedure - temporary occlusion of the uterine vessels using transvaginal Doppler-controlled clamping without laparoscopic access [20, 21].

3. Uterine embolization before myomectomy (UAE, in particular selective embolization). The use of UAE before myomectomy may be particularly useful in women with large myomas when expecting mas-

sive blood loss or bleeding risk comparable to the risk of conversion hysterectomy [5, 13, 19, 22]. A number of authors consider uterine fibroids treatment with UAE only for women who do not plan pregnancy [11, 19]. UAE in conservative myomectomy for women wishing to retain fertility, according to various sources, has the following effect on reproductive potential – non-selective embolization can lead to ovarian embolization, leading to decreased ovarian reserve; reduction of adequate blood supply to the endometrium with subsequent impaired implantation [5, 13, 22, 23].

Indications for UAE – symptomatic LM (hemorrhagic, pain); isthmus localization of uterine fibroids; submucosal uterine fibroids; centripetal growth of the uterine node; asymptomatic LM size greater than 14 weeks of pregnancy; by number – 5 or more knots with a diameter of more than 3 cm; relapse of LM after treatment; not bearing and infertility (with multiple uterine fibroids, ineffectiveness of previous treatment, at high risk during conservative myomectomy); as a stage of preoperative preparation [7, 19, 22]. Contraindications to the UAE: infectious diseases of pelvic organs, suspected leiomyosarcoma; subserous node on a thin leg [5, 7, 22].

Chemical hemostatics

1. Vasopressin (a hormone that can lead to vascular spasm and reduction of myometrium; reduces both blood loss and the need to use electrocoagulation - preserving the surrounding myometrium) [3, 5]. There have been several reports of cardiovascular collapse after intramietric injection, which requires the correct dilution and communication with the anesthesiologist [3]. In one of the studies, diluted vasopressin (20 units in 100 ml of saline solution) introduced into the uterine incision has an effect that can be compared with mechanical vascular occlusion - Penrose drain, turnstile) [3, 5, 8, 9].
2. Bupivacaine 50 ml 0.25% + 0.5 ml (1mg / ml) epinephrine – reduction of intraoperative blood loss, total surgery time, myoma enucleation time [3, 8]. There are works that used hydropreparation of the myometrium in the projection of the incision of the uterus, which used a solution of adrenaline and methergobrev (400 ml of saline, 1 mm 0.1% adrenaline hydrochloride, 0.2 mg of methylergobervine). However, vasoconstrictors also have a downside, in particular – it is difficult to visualize bleeding vessels, which can be a threat of late blood loss and hematoma in the projection of the suture [8].
3. Tranexamic acid (antifibrinolytic action, plasminogen inhibitor) [3].
4. Misoprostol (prostaglandin E1 analogue) is used intravaginally (Celik and Sapmaz 400 mg are used once). It reduces the blood flow in the uterine arteries and increases the contractile capacity of the myometrium, which provides a significant reduction in perioperative, intraoperative blood loss and blood transfusion levels [3, 8].
5. Oxytocin intravenously: data indicating the effectiveness of the drug in reducing intraoperative blood loss; according to other sources, no significant difference was found between oxytocin use with and without laparoscopic myomectomy [3, 6].

Kind of energy

Impaired tissue repair processes after coagulation use adversely affect the ability of the scar on the uterus at subsequent pregnancy [4, 6, 7]. Today, with conservative myomectomy, ultrasonic scalpel is preferred, its effect is due to the effect of cavitation; the formation of high-amplitude ultrasonic vibrations leads to rupture of membranes without thermal tissue damage and charring [5, 6, 7, 14]. Also, when using an ultrasonic scalpel, unlike laser and electricity, a strip is not formed on the site of coagulation that can be reinforced and lead to vessels with the subsequent occurrence of bleeding; no perifocal vascular reaction; less pronounced pain syndrome in the postoperative period. This method is safe because electric current through the woman's body does not pass [5, 6, 8].

Monopolar coagulation is not used in conservative myomectomy, since it has a damaging effect on the edges of the wound. Bipolar coagulation through technological features does not allow a linear cut, which is extremely necessary for conservative myomectomy; provides good point hemostasis [4, 6, 7, 8, 9, 10].

Surgical dissection techniques

The incision of the serous membrane of the uterus is determined by the size, number and localization of leiomyomas and their proximity to the uterine vessels and fallopian tubes. To reduce the risk of joint formation, the authors indicate the choice of a single, anterior, median vertical incision to remove as many leiomyomas without opening the uterine cavity [8]. At deep arrangement of transmural myomatous nodes it is possible to leave a pseudocapsule of a leiomyoma that allows not to open a uterine cavity. At this stage, according to some authors, it is possible to enter 5 units of oxytocin intravenously to reduce the uterus and «birth» of other nodes, which facilitates their excretion [8, 17]. Traditional vertical incision is used to reduce the risk of uterine lengthening and damage to the fallopian tubes, ligaments, and vessels. A horizontal incision is recommended to prevent the section of vessels going transversely to minimize blood loss [8]. In addition, by closing the incision of the uterine wall, the placement of vertical sutures perpendicular to the blood vessels also contributes to hemostasis [7, 8, 17].

During a dissection, leiomyoma is captured by a hook, using a traction appropriate to the size of the site. You can use laparoscopic ball forceps with traction and contraction to maximize atraumatic atrial node myometrium. The selection of fibroids is mainly blunt with the use of atraumatic clamp or laparoscopic scissors [6, 8]. With tight fusion of the leiomyoma capsule and myometrium, it is necessary to dissect the tissues with the help of ultrasonic energy in the cutting mode, which will minimally injure the adjacent myometrium [7, 8, 14]. After isolation of the myomatous node, it is necessary to be sure that there are no gaping vessels in the area of his bed, which can bleed significantly and lead to hematoma. For hemostasis it is necessary to apply bipolar coagulation in the mode of coagulation or suturing of blood vessels. It should be remembered that excess coagulation can lead to the disruption of the postoperative scar on the uterus during pregnancy [8]. During conservative myomectomy, all visible nodes should be removed. It is advisable not to open the uterine cavity, but if it happens, it should be sutured with intermittent extramural sutures using Vicryl 2-0 [4, 6, 17].

Closing. During the conservative myomectomy, special attention is paid to suture material. The physicochemical properties of the suture affect the reaction of the surrounding tissues [10].

Options for suture with conservative myomectomy

1. Wicker coating material (Vicryl, Vicryl Rapide, Vicryl Plus (polyglactin)).
2. Monofilaments (Monocryl (polygecapron), PDS (polydioxanone)).
3. Self-locking suture material – unidirectional, bidirectional thread (polydioxanone with notches) [6, 10, 18].

Stages of overlay seams for the uterus:

1. Conclusion of the first starting seam.
2. Production of myometry suture.
3. Production of fixation of the last final seam [6]. During the extraction of myometrial defect, separate muscle-muscle endosches using a method of extracorporeal tying nodes using a pusher. However, a number of surgeons choose the technique of intracorporeal tying nodes [14]. For this purpose, a synthetic material that resolves (Vicryl+ 2-0 and/or Monocryl+ 2-0). In order to prevent the formation of hematoma in the area of the myomatous node, an extraction of myometry defect is carried out layer with the overlap of several sutures [5, 6, 8, 9]. Adequate closure of the dead space is necessary to reduce the risk of local hematoma. For this purpose, a discontinuous figure-of-eight suture can be used (Vicryl 1/0) [4, 6, 8, 10, 17].

PGA – suture material: the main feature of the application of this suture material is the need to hold with the assistant of each lengthened stitch with an atraumatic laparoscopic clamp closer to the tissues in tension, in order to avoid the dissolution of previously applied sutures. The starting suture with fixation of four multi-directional nodes: double direct, single feedback and again single straight. This is necessary to ensure adequate stretching of the thread, dense fastening of the thread in the tissue of the uterus without the risk of further dissolution of the seam. When the thread is carried out through myometrium, it is necessary to leave a sufficient thread. At the end of the suture of myometrium thread is brought to the first inject and binds to the previously left free end of the thread with four nodes. The first row: musculoskeletal – it is necessary to grasp the bed of the node to avoid the formation of cavities, where hematoma can be formed. This would counteract the formation of a complete scar. The second row: serous-muscular – constant retention of the thread tension to avoid its dissolution and formation of a full-fledged seam, which ensures the completeness of healing of the defect of the uterine wall [6, 18].

With the seizure of the bottom of the bed – the thread extends to the loop and the needle runs through the loop – the primary fixation of the suture. Subsequent suturing is performed intracorporeally (as with PGA). First, the musculoskeletal series is superimposed, and then surgeons superimpose the serous muscle. The notches on the thread provide anchoring it into the uterine tissue, which eliminates the possibility of its dissolution. After all the seams are applied, the thread is cut into the warp as there is no need for tying the knot. Evacuation of myomatous node from abdominal cavity [6, 18].

Myomatous node can be removed from abdominal cavity in several ways transvaginal (colpotomy), transabdominally (through the port after incision of myoma into several parts; possible removal of myoma through postoperative scar; in particular after appendectomy; morcellation) [4, 5, 8, 14].

Morcellation may be accompanied by complications such as vascular injury or injury to organs when using the moving blade. It is especially important to remember that the molding can lead to the dissemination of pieces of uterine myoma with the formation of leiomomatosis or a more dangerous complication – dissemination of random leiomyosarcoma [3, 4]. This can be avoided using a special container, where the myomatous node is placed with subsequent molding inside [5, 8, 9, 10]. Also described is partial methylation of the myomatous node, which is bound to the uterine wall, with extremely important to visualize the end of the microlator within the mioma [8].

Sometimes the size of the node requires a mini laparotomy or colpotomy for removing it from the abdominal cavity. In the event of removing multiple myomatous nodes, colpotomy significantly reduces the duration of surgical intervention [3, 8].

Anti-adhesive agents

Myomectomy is a surgery, which is accompanied by an increased risk of joint formation. The risk factors for spike formation are determined by the length of the incision of the uterine wall, the number of removed nodes and their largest size, the location of the incision along the posterior uterine wall, the number of nodes on the uterine wall, the duration of surgery [4, 17]. It is very important to adhere to the surgical technique for myomectomy, namely – careful treatment of tissues, careful hemostasis, removal of foreign bodies. Reducing the duration of pneumoperitoneum also reduces the formation of pneumonia.

Special attention is paid to sewing technique. The incision is located in the area of the bottom or front wall of the uterus, which has a lower risk of adhesion than the posterior wall [8, 9, 17].

Among the anti-adhesive barriers for laparoscopic myomectomy, the use of agents based on oxidized cellulose (Interceed) is described. Interceed loses its effectiveness in the presence of blood or excess peritoneal fluid. In the absence of reliable hemostasis, Core-Tech (polytetrafluoroethylene barrier) is preferred. Barriers based on sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose showed no significant results in

reducing the formation of postoperative joints [8]. The evidence base with practical guidelines for the use of anti-adhesive barriers is absent [3, 8, 9, 11, 17].

Complications after conservative myomectomy

1) early complications – intraoperative bleeding, traumatic lesions of the vessels and pelvic organs:

- when penetrating into the abdominal cavity;
- when leaching myomatous node from his bed and suturing the defect of the uterus;
- during morcellation of the myomatous node with dissemination of myoma tissue [4];
- imperfect hemostasis,
- burns, violation of the integrity of the intestine, bladder, ureter with atypical localization of nodes and disorders of

normal anatomy of the pelvic organs, including the uterus [4, 8, 9, 10].

2) late complications: pain syndrome, purulent-septic complications, uterine scar failure with the formation of niches, uterine ruptures during pregnancy and childbirth, miscarriage [4, 5].

CONCLUSIONS

Myomectomy is a widespread method of surgical treatment of patients with uterine fibroids, which enables the elimination of benign tumor and allows the uterus to be preserved for reproductive function. Given the need for an individual approach to each patient with uterine fibroids and reproductive intentions, surgical technique, access, choice of energy and suture are determined by each surgeon depending on the size, localization of uterine fibroids and clinical course to obtain the most effective postoperative result.

Сведения об авторах

Гладчук Игорь Зиновьевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета № 1, 65000, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (048) 723-33-24

Шитова Анна Валентиновна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета № 1, 65000, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (067) 484-11-64. E-mail: shytovaonmu@gmail.com

Заржицкая Наталия Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета № 1, 65000, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (097) 953-00-63. E-mail: zargytska@ukr.net

LITERATURE

1. Wright K.N. Leiomyomas in adolescents /K.N. Wright, M.R. Lauder//Fertil Steril. – 2011. – Vol. 95. – P. 2434.
2. Agdi M. Endoscopic management of futerine fibroids / M. Agdi, T. Tulandi // Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 707–716.
3. The Management of Uterine Leiomyomas. J Obstet Gynaecol Can. – 2015. – № 37 (2). – P. 157–178.
4. Zaporozhan V.N. Conservative Myomectomy / V.N. Zaporozhan, I.I. Gladchuk, N.N. Rozhkovska // Zaaawansowane techniki laparoskopowe w ginekologii. – Lodz, 2005. – P. 127–129.
5. Sarah Hagood Milton MD; Chief Editor: Michel E Rivlin, MD .Gynecologic Myomectomy Treatment & Management. <http://emedicine.medscape.com/article/267677-treatment#a1133>.
6. Гаврилов М.В. Оценка эффективности применения современного шовного материала при лапароскопической миомэктомии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 – Москва, 2016. – 25 с.
7. Акушерство та гінекологія : нац. підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації, лікарів-інтернів і лікарів-курсантів вищ. мед. навч. закл. (ф-тів) післядипл. освіти: у 4 т. Т. 4 : Оперативна гінекологія / В.М. Запорожан, Т.Ф. Татарчук, І.З. Гладчук та ін.; за ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана. – К.: ВСВ «Медицина», 2013. – 696 с.
8. Frishman G.N. Myomas and myomectomy /G.N. Frishman, M.W. Jurema // Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2005. – № 12. – P. 443–456.
9. Mohammed Agdi MD, Togas Tulandi MD, MHCМ. Endoscopic management of uterine fibroids. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 707–716, doi:10.1016/j.bpobgyn.2008.01.011 available online at <http://www.sciencedirect.com>
10. Horng H.-C. Review of myomectomy / H.-C. Horng, K.-C. Wen, W.-H. Su // Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2012. – № 51. – P. 7–11.
11. Marret H. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines / H. Marret, X. Fritel, L. Ouldamer // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2012. – № 165. – P. 156–164.
12. Viswanathan M. Management of Uterine Fibroids: An Update of the Evidence / M. Viswanathan, K. Hartmann, N. McKay // Evidence Report / Technology Assessment – 2014. – № 154.
13. Nirmala Duhan, Daya Sirohiwal Uterine myomas revisited Department of Obstetrics and Gynecology, Pt. B.D. Sharma Post Graduate Institute of Medical Sciences, Rohtak, Haryana, India European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 152 (2010) 119–125.
14. Запорожан В.М. Оперативна гінекологія : практ. порадник / В.М. Запорожан. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2006. – 448 с.
15. Prapas Y. Laparoscopy vs laparoscopically assisted myomectomy in the management of futerine myomas: a prospective study /Y. Prapas, I. Kalogiannidis, N. Prapas, [et al.] // Am J ObstetGynecol. – 2009. – Vol. 200. –P. 144.
16. Gupta S. Clinical presentation of fibroids /S. Gupta, J. Jose, I. Manyonda // Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 615–626.
17. DeSilva C. Conventional myomectomy N. Mukhopadhaya /C. DeSilva, I.T. Manyonda // Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 677–705.
18. Tulandi T, Einarsson JI. The use of barbed suture for laparoscopic hysterectomy and myomectomy: a systematic review and meta-analysis. Journal of Minimally Invasive Gynecology 2014; 21(2): p.210-216. [PubMed].
19. Holub Z. Laparoscopic uterine artery occlusion versus uterine fibroid embolization /Z. Holub, M. Mara, J. Eim. – 2006. – P. 44–45.
20. Kavoussi S.K. Uterine Leiomyomas /S.K. Kavoussi, L. Kumetz, M.G. Christman // Menstruation and menstrual disorders S. Sen, M.A. Lumsden Elsevier Limited. – 2011. – P. 449–471.
21. Alborzi S.A Comparison of combined laparoscopic uterine artery ligation and myomectomy versus laparoscopic myomectomy in treatment of symptomatic myoma /S. Alborzi, E. Ghannadan, S. Alborzi//Fertility and Sterility. – 2009. – Vol. 92, № 2. – P. 742–747.
22. Косей Н.В. Лейоміома матки (клініка, патогенез, діагностика та лікування): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 / Н.В. Косей. – К., 2009. – 36 с.
23. Bratby M.J. RCP, FRCR Specialist Registrar in Clinical Radiology A.-M. Belli FRCR Consultant Radiologist Reader in Interventional Radiology. Department of Radiology, St George's Hospital, Blackshaw Road, Tooting, London SW17 0QT, UK Radiological treatment of symptomatic uterine fibroids. BestPractice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 717–734.

Статья поступила в редакцию 05.02.2020

Лапароскопична консервативна міомектомія у пацієнток із репродуктивними намірами (Огляд літератури)

І.З. Гладчук, Г.В. Шитова, Н.А. Заржицька

Одеський національний медичний університет

Міома матки – найпоширеніша доброякісна пухлина жіночої репродуктивної системи, яка пов'язана з багатьма клінічними проблемами. Лапароскопична міомектомія – абсолютна альтернатива стандартній відкритій хірургії із зрівняними віддаленими результатами. У зв'язку з широким використанням та вдосконаленням оперативних технік з лапароскопічним доступом сьогодні гостро стоїть питання можливості його застосування у жінок, які мають лейоміому матки та репродуктивні наміри.

Неоднозначним є відношення до якості накладання ендоскопічного шва на матку після енуклеації вузла та спроможності шва під час наступної вагітності. На особливу увагу заслуговують як технічні аспекти ушивання розрізу на матці, так і досвід та навички хірурга при проведенні міомектомії. Розриви матки під час вагітності та пологів, за даними різних літературних джерел, пов'язані, як правило, саме з порушенням техніки ушивання дефекту маткової стінки – однорядний шов на матці порівняно з пошаровим ушиванням, що вкрай необхідно для повноцінного відновлення цілісності стінки матки після видалення лейоміоми; широке застосування електрокоагуляції, висока енергія якої може призвести до опіку міометрія з подальшим погіршенням процесів регенерації тканин. Ураховуючи необхідність індивідуального підходу до кожної пацієнтки з міомою матки та репродуктивними намірами, хірургічну техніку, доступ, вибір енергій та шовного матеріалу визначає кожний хірург залежно від розміру, локалізації міоми матки та клінічного перебігу для отримання найбільш ефективного післяопераційного результату.

Стаття присвячена огляду літератури щодо особливостей проведення лапароскопічної міомектомії у жінок репродуктивного віку. Лапароскопічну міомектомію, яку виконує досвідчений хірург, можна розглядати як безпечну процедуру з хорошими результатами наступних вагітностей.

Ключові слова: міома матки, фіброїд, міомектомія, лапароскопія, хірургічна техніка.

Laparoscopic myomectomy in women with redroductive intentions (Literature review)

I.Z. Gladchuk, G.V. Shitova, N.A. Zarzhitska

Uterine fibroids are the most common benign tumors of the female genital tract and are associated with numerous clinical problems. Laparoscopic myomectomy is an absolute alternative to standard open surgical technique with comparable long-term results. Due to the wide use and improvement of operational techniques with laparoscopic access, the pressing issue is possibility of its use in women, who have leiomyomas of the uterus and reproductive intentions.

The attitude to the quality of endoscopic suturing of the uterus after the enucleation of the knot and capability of suture during the next pregnancy is controversial. The technical aspects of suture of uterine incisions and also experience and skill of a surgeon during myomectomy deserves special attention. Uterine ruptures during the pregnancy and delivery are connected with violation of suture techniques – one-row uterine suture is compared with layering, and it's extremely important for the full recreation of uterine-wall integrity after the removal of leiomyoma; wide use of electrocoagulation, which can lead to burns of myometrium with the further worsening of tissue regeneration. Given the need for an individual approach to each patient with uterine fibroids and reproductive intentions, surgical technique, access, choice of energy and suture are determined by each surgeon depending on the size, localization of uterine fibroids and clinical course to obtain the most effective postoperative result.

The article is dedicated to peculiarities of the laparoscopic myomectomy in women of reproductive age. Laparoscopic myomectomy, when performed by an experienced surgeon, can be considered a safe technique with good results in terms of pregnancy outcome.

Key words: uterine fibroids, fibroid, myomectomy, laparoscopy, surgical technique.

Лапароскопическая консервативная миомэктомия у пациенток с репродуктивными намерениями (Обзор литературы)

И.З. Гладчук, А.В. Шитова, Н.А. Заржицкая

Миома матки – самая распространенная доброкачественная опухоль женской репродуктивной системы, которая связана со многими клиническими проблемами. Лапароскопическая миомэктомия – абсолютная альтернатива стандартной открытой хирургии с сопоставимыми отдаленными результатами. В связи с широким использованием и улучшением оперативных техник с лапароскопическим доступом сегодня остро стоит вопрос возможности его применения у женщин с миомой матки и репродуктивными намерениями.

Неоднозначным является отношение к качеству наложенного эндоскопического шва на матку после энуклеации узла и состоятельности шва во время последующей беременности. Особенного внимания заслуживают как технические аспекты ушивания дефекта маточной стенки, так и опыт и навыки хирурга при проведении миомэктомии. Разрывы матки во время беременности и родов, по данным литературных источников, связаны, как правило, именно с нарушением техники ушивания дефекта маточной стенки – однорядный шов на матке по сравнению с послойным ушиванием, что необходимо для полноценного возобновления целостности стенки матки после удаления миомы; частое использование электрокоагуляции, высокая энергия которой может привести к ожогу миометрия с последующим нарушением процессов регенерации тканей. Учитывая необходимость индивидуального подхода к каждой пациентке с миомой матки и репродуктивными планами, хирургическую технику, доступ, выбор энергий и шовного материала определяет каждый хирург в зависимости от размера, локализации миомы матки и клинического течения для получения более эффективного послеоперационного результата. Статья посвящена обзору литературы относительно особенностей проведения лапароскопической миомэктомии у женщин репродуктивного возраста. Лапароскопическую миомэктомію, которую выполняет опытный хирург, можно рассматривать как безопасную процедуру с хорошими результатами последующих беременностей.

Ключевые слова: миома матки, фиброид, миомэктомия, лапароскопия, хирургическая техника.

У зв'язку з широким використанням та вдосконаленням оперативних технік з лапароскопічним доступом сьогодні гостро стоїть питання можливості його застосування у жінок, які мають лейоміому матки та репродуктивні наміри [1, 2]. Неоднозначним є відношення до якості накладання ендоскопічного шва на матку після енуклеації вузла та спроможності шва під час наступної вагітності [2, 3, 4]. На особливу увагу заслуговують як технічні аспекти ушивання розрізу на матці, так і досвід та навички хірурга при проведенні лапаротомічної і лапароскопічної міомектомії [2, 5]. Важливими є також і суттєві переваги лапароскопії, а саме – відсутній розріз передньої черевної стінки, менш виражений больовий синдром, зменшена крововтрата, коротший період реабілітації та перебування у стаціонарі. Проте лапароскопічна міомектомія потребує більшого часу для виконання операції, тренування, спеціального обладнання [3, 4, 5, 6, 7].

Лапароскопічне видалення фіброїдів великих розмірів, специфічної локалізації (нижній сегмент, перешийок) може становити серйозні інтраопераційні ризики з можливою конверсією на лапаротомію [3, 4, 8, 9, 10, 11]. Розриви матки під час вагітності та пологів, за даними різних літературних джерел, пов'язані, як правило, саме з порушенням техніки ушивання дефекту маткової стінки – однорядний шов на матці порівняно з пошаровим ушиванням, що вкрай необхідно для повноцінного відновлення цілісності стінки матки після видалення лейоміоми; широке застосування електрокоагуляції, висока енергія якої може призвести до опіку міометрія з подальшим погіршенням процесів регенерації тканин [2, 3, 8, 9, 10]. Однак це не повинно стати систематичним протипоказанням до спроби вагінальних пологів у жінок з рубцем на матці після міомектомії [3, 8, 12].

Опосередковані докази, засновані на даних МРТ, свідчать про повноцінне відновлення міометрія після кесарева розтину протягом 6 міс – часу між міомектомією та наступною вагітністю, необхідного для оптимальної репарації тканин [3, 13]. Усі пацієнтки, які підлягають лапароскопічній міомектомії, повинні бути проінформовані про ризики конверсійної лапаротомії у близько 8% випадків проведення оперативного втручання [3, 5, 8, 9, 10, 11].

Альтернативні методи лікування міоми матки у пацієнток з репродуктивними намірами

1. Focused Energy Delivery Systems:

- 1) термоміолізис, кріоміолізис: проведення лапароскопічної теплової коагуляції або кріодеструкції міоматозних вузлів [5, 11, 13, 14]. Слід зазначити, що за одну процедуру можна проводити лікування лише однієї міоми матки. Проте безпечність / ефективність процедури досліджена недостатньо, описані наступні ускладнення: гарячка, необхідність переливання крові, конверсійна гістеректомія [3, 5, 8, 9, 14];
- 2) MR-guided focused ultrasound – обмежене використання у жінок з міомою матки та репродуктивними намірами; необхідність наявності МРТ, тривале втручання (від хвилин до декількох годин) [3, 11, 13];
- 3) Radiofrequency myolysis – новий розвиток лапароскопічного міолізису, що включає доставку радіочастотної енергії до міоми під ультразвуковим контролем [3, 11].

2. *Лапароскопічно асистована міомектомія*: якщо дозволяє розмір матки, вона може бути виведена через міні-лапаротомічний розріз для завершення накладання шва; у деяких випадках можна додатково пропальпувати менші інтрамуральні вузли та видалити їх із забезпеченням зменшення ризику рецидиву лейоміоми та покращення акушерського результату [3, 8, 9, 15].

3. *Hand-assisted laparoscopy*.

4. *Robotic assisted laparoscopy* – лише в одному дослідженні зазначено, що даний метод лікування асоційований з більшою крововтратою порівняно зі стандартною лапароскопічною міомектомією [3, 5].

5. *Ультрамінілапаротомія*: ушивання матки проводиться через 25 мм троакарний розріз, куди вводиться морцелятор. Дане втручання рекомендоване для мінімально інвазивного лікування великих міом (описані випадки ефективного лікування лейоміом розміром понад 14 см) [8].

6. *Традиційна мінілапаротомія*: успішно виконується через 3–6 см розріз [3, 8, 10].

Показання до лапароскопічної міомектомії

Більшість хірургів мають власні критерії для лапароскопічної міомектомії [5].

1. Наявність 1–3 (не більше 5) інтрамуральних або субсерозних міоматозних вузлів розмірами до 10 см в діаметрі; також визначаються досвідом хірурга.
2. Наявність одного вузла більше 15 см або не більше 3 міоматозних вузлів по 5 см [9].
3. Наявність 1–3 інтрамуральних або субсерозних міоматозних вузлів діаметром менше 8 см [11].

Критерії міомектомії для безплідних пацієнток (American College of Obstetricians and Gynecologists).

Показання: міома матки у пацієнток як можливий фактор безплідності або звичного невиношування вагітності.

Підтвердження показань:

- 1) наявність міоми матки великих розмірів або специфічної локалізації є можливим фактором безплідності;
- 2) інші причини безплідності чи звичного невиношування вагітності відсутні.

Критерії міомектомії для пацієнток, які бажають зберегти матку (American College of Obstetricians and Gynecologists)

Показання: міома матки у пацієнток, які бажають зберегти матку.

Підтвердження показань:

- 1) безсимптомна міома матки таких розмірів, що її можна пропальпувати трансабдомінально, наявні скарги;
- 2) міома матки, яка є можливою причиною маткових кровотеч (профузні кровотечі зі згустками або тривалістю понад 8 днів; анемія за рахунок гострої чи хронічної крововтрати) [7].

Передопераційна підготовка до консервативної міомектомії

1. *Інструментальне дообстеження*. На особливу увагу заслуговує ретельне передопераційне дообстеження пацієнток з міомою матки із застосуванням ультразвукового дослідження, а за необхідності – МРТ [3, 7]. Це допомагає чітко визначити кількість, розмір, локалізацію міоматозних вузлів, їхнє відношення до порожнини матки та до судин [5, 16].

2. *Використання медикаментів*.

- 1) Агоністи гонадотропін-рилізінг-гормонів (аГнРГ) порівняно з плацебо та за відсутності лікування мають переваги у покращанні передопераційного рівня гемоглобіну та гематокриту, зменшенні післяопераційних ускладнень та часу перебування у стаціонарі [5, 8]. При застосуванні аГнРГ перед міомектомією спостерігається зменшення інтраопераційної крововтрати [8]. Слід пам'ятати про побічні ефекти лікування аГнРГ у формі вираженого гіпоестрогенного впливу, зменшення мінеральної щільності кісткової тканини, відновлення розмірів вузла через 2–3 міс після лікування. На тлі застосування аГнРГ можливе розм'якшення міоматозного вузла (розвиток дегенеративних змін), що ускладнює

дисекцію з подовженням часу лапароскопічного втручання та підвищує ризик конверсійної лапаротомії [3, 5, 6, 8, 9, 17].

- 2) Уліпристалу ацетат – селективний модулятор рецепторів прогестерону. Даний препарат може використовуватися у якості передопераційної підготовки у жінок репродуктивного віку з міомою матки та помірними чи тяжкими клінічними проявами до 3 міс. Досконале використання та дія препарату ще вивчаються [3, 8].

3. Корекція анемії.

Не менш важливим є корекція анемії у пацієнток з міомою матки, урахувавши можливі інтраопераційні ускладнення, такі, як кровотеча (застосування селективних модулаторів прогестеронових рецепторів, аналогів ГнРГ у передопераційній підготовці) [3, 8, 14, 16].

Знеболювання

З метою знеболювання класично використовується ендотрахеальна анестезія.

Розташування портів при лапароскопічній міомектомії

У більшості випадків традиційно використовується класичне розташування портів: перший в умбілікальній ділянці – для оптики, другий та третій у здухвинних ділянках – для різного інструментарію. Проте при нетипових чи складних випадках розташування портів може бути змінено або встановлено додатковий порт для зручності хірурга та покращення доступу до міоми матки (наприклад, по середній лінії на 2/3 відстані від пупка до лобка) [2]. Є ентузіасти, які виступають за однопортову лапароскопію, проте доказової бази щодо її переваг для лапароскопічної міомектомії немає. Для покращення експозиції використовується матковий маніпулятор [2, 5].

Первинний огляд черевної порожнини (ревізія) – візуальне обстеження зони, розташованої під першим троакараром, для виключення ятрогенних пошкоджень, потім за часовою стрілкою проводиться огляд черевної порожнини, визначаються патологічні утворення, вираженість спайкового процесу. Ревізія дозволяє вирішити принципово важливі питання для проведення консервативної міомектомії інтраопераційно: кількість, розмір, локалізація фіброміом та їхнє співвідношення між собою та судинами або розташованими поряд органами, анатомічними структурами [7, 14].

Етапи проведення консервативної міомектомії

1. Розріз тканин та видалення міоматозного вузла.
2. Проведення ушивання утвореного дефекту стінки матки.
3. Забезпечення стійкого гемостазу.
4. Видалення міоматозного вузла з черевної порожнини [4, 6, 7, 17].

Для покращення якості оперативного лікування методом лапароскопії у пацієнток з лейоміомою матки та репродуктивними намірами використовують низку прийомів:

1. Застосування методик, що знижують кровотрату під час операції.
2. Використання певного виду енергії.
3. Застосування хірургічної техніки ушивання матки з використанням різних видів шовного матеріалу [6, 8, 18].

Способи зменшення кровотрати під час міомектомії

Міомектомія традиційно розглядається як оперативне втручання, що приводить до високого ризику інтраопераційної кровотрати. Це пов'язано з підвищеним кровопостачанням міоми матки [8]. Слід зазначити, що власне фіброїд має незначну васкуляризацію, але оточуючий міометрій містить розгалужену сітку кровоносних судин.

У цьому випадку під впливом міоми виникає механічна обструкція венозного дренажу міометрія та ендометрія із закупоренням та дилатацією венозних сплетень. Енуклеація інтрамуральних фіброїдів з псевдокапсули може призвести до ризику кровотечі з прилеглих кровоносних судин. «Мертвий простір», який утворюється внаслідок енуклеації фіброїду, – це потенційне місце для утворення гематом [17].

Для зменшення кровотрати під час міомектомії доступні такі методи:

- 1) передопераційне використання препаратів;
- 2) оклюзія кровотоку у судинах;
- 3) хімічний гемостаз;
- 4) хірургічні техніки дирекції [14, 17].

Фізична оклюзія кровотоку у судинах

1. Використання клем/турнікетів. Taylor et al. (2005) повернувся до використання турнікетів для оклюзії кожної яєчничкової та маткових артерій [19]. Проте використання методу обмежено розміром фіброїду, особливо для маткових судин [17, 20]. У літературних джерелах повідомляється, що використання перицервікальних турнікетів значно зменшує кровотрату під час міомектомії та необхідність переливання крові [3, 19].

2. Лігування, кліпування маткових артерій; тимчасова оклюзія внутрішніх здухвинних артерій, яка приводить до припинення кровотоку у маткових артеріях та процесів перфузії міометрія, що забезпечують значне зменшення інтраопераційної кровотрати, та допомагає чітко визначити межі міоматозного вузла [11, 19, 20, 21]. Проте дані хірургічні маніпуляції повинні виконуватися досвідченим хірургом, оскільки завжди існує ризик травмування судин [3, 17, 20].

Лапароскопічне лігування маткових артерій має потенційні переваги порівняно з ЕМА – уникнення неселективної емболізації, менш виражений післяопераційний больовий синдром. У працях на цю тему описані випадки тимчасового паралічу обтураторного нерва. Описана також нова процедура – тимчасова оклюзія маткових судин з використанням трансвагінального доплер-керованого накладання клем без лапароскопічного доступу [20, 21].

3. Емболізація маткових судин перед міомектомією (ЕМА, зокрема селективна емболізація). Використання ЕМА перед міомектомією може бути особливо корисною у жінок з великими розмірами міом, коли очікується масивна кровотрата чи ризик кровотечі, зіставний з ризиком конверсійної гістеректомії [5, 13, 19, 22]. Низка авторів розглядають лікування міоми матки за допомогою ЕМА тільки для жінок, які не планують вагітність [11, 19]. ЕМА при консервативній міомектомії для жінок, які бажають зберегти фертильність, за різними даними, має такий вплив на репродуктивний потенціал – неселективна емболізація може призвести до яєчничкової емболізації, що призводить до зниження оваріального резерву; може відбутися зменшення адекватного кровопостачання ендометрія з подальшим порушенням процесів імплантації [5, 13, 22, 23].

Показання для ЕМА – симптомні ЛМ (геморагічний, больовий синдром); перешийкова локалізація міоми матки; субмукозні міоми матки; центропетальний ріст вузла матки; безсимптомна ЛМ – розмір більше 14 тиж вагітності; за кількістю – 5 і більше вузлів з діаметром більше 3 см; рецидив ЛМ після лікування; невиношування та безплідність (при множинній міомі матки, неефективності попереднього лікування, у разі високого ризику під час проведення консервативної міомектомії); як етап передопераційної підготовки [7, 19, 22]. Протипоказаннями до ЕМА можуть бути інфекційні захворювання ОМТ, підозра на лейоміосаркому; субсерозний вузол на тонкій ніжці [5, 7, 22].

Хімічні гемостатики

1. Вазопресин (гормон, який може призвести до судинно-спазму та скорочення міометрія; зменшує як крововтрату, так і необхідність використання електрокоагуляції – збереження оточуючого міометрія) [3, 5]. Відомо декілька доповідей про кардіоваскулярний колапс після інтраміометральної ін'єкції, що потребує правильності його розведення та комунікації з анестезіологом [3]. В одному з досліджень розведений вазопресин (20 одиниць у 100 мл сольового розчину), уведений до розрізу матки, мав ефект, який можна зіставити з механічною судинною оклюзією – дренажем Пенроуза, турнікетом [3, 5, 8, 9].

2. Бупівакаїн 50 мл 0,25% + 0,5 мл (1 мг/мл) епінефрину – зменшення інтраопераційної крововтрати, загального часу операції, часу енуклеації міоми [3, 8]. Є роботи, в яких використовувалося гідропрепарування міометрія у проекції розрізу матки, для чого використовувався розчин адреналіну та метилергобравіну (на 400 мл фізіологічного розчину, 1 мм 0,1% адреналіну гідрохлориду, 0,2 мг метилергобравіну). Проте дія вазоконстрикторів має і негативний бік, зокрема – утруднена візуалізація судин, які кровоточать, що може становити загрозу пізніх крововтрат та гематом у проекції шва [8].

3. Транексамова кислота (антифібринолітична дія, інгібітор плазміногену) [3].

4. Мізопростол (аналог простагландину E1) інтравагінально – Celik and Sarmaz 400 мг однократно: зменшує кровотік у маткових артеріях та підвищує скоротливу здатність міометрія, що забезпечує значне зменшення періопераційної, інтраопераційної крововтрати та рівнів переливання крові [3,8].

5. Окситоцин внутрішньовенно: є дані, що свідчать про ефективність застосування даного препарату у зменшенні об'єму інтраопераційної крововтрати; за іншими даними – не виявлено достовірної різниці використання окситоцину при лапароскопічній міомектомії та без нього [3, 6].

Вид енергії

Порушення процесів репарації тканин після використання коагуляції негативно впливає на спроможність рубця на матці під час наступної вагітності [4, 6, 7]. Сьогодні під час консервативної міомектомії перевага надається ультразвуковому скальпелю, його дія зумовлена ефектом кавітації; формування ультразвукових коливань високої амплітуди приводить до розриву мембран без термічного пошкодження тканин та обуглювання [5, 6, 7, 14]. Також за використання ультразвукового скальпеля, на відміну від лазерної та електроенергії, на місці коагуляції не утворюється струп, який може відторгнутися та призвести до огороження судин з подальшим виникненням кровотечі; відсутня перифокальна судинна реакція; менш виражений больовий синдром у післяопераційний період; безпечність методу – електричний струм через тіло жінки не проходить [5, 6, 8].

Монополярна коагуляція не використовується при консервативній міомектомії, оскільки має пошкоджувальний вплив на краї рани. Біполярна коагуляція через технологічні особливості не дає можливості проводити лінійний розріз, який вкрай необхідний для консервативної міомектомії; забезпечує хороший точковий гемостаз [4, 6, 7, 8, 9, 10].

Хірургічні техніки дисекції

Розтин серозної оболонки матки визначається розміром, кількістю та локалізацією лейоміом та їхньою близькістю до маткових судин та маткових труб. Для зниження ризику формування спайок автори інформують про вибір одиночного, переднього, середнього вертикального розрізу для видалення якнайбільшої кількості лейоміом без розтину порожнини матки [8]. У разі глибокого розташування трансмуральних міо-

оматозних вузлів можна залишати псевдокапсулу лейоміоми, що дозволяє не розтинати порожнину матки. На цьому етапі, на думку деяких авторів, можна ввести 5 ОД окситоцину внутрішньовенно з метою скорочення матки та «народження» інших вузлів, що полегшує їхнє вилушування [8, 17].

Традиційний вертикальний розріз використовується з метою зменшення ризику подовження розрізу матки та пошкодження маткових труб, широких зв'язок, судин. Горизонтальний розріз рекомендований для запобігання секції судин, що йдуть поперечно, для мінімізації крововтрати [8]. Окрім цього, при закритті розрізу стінки матки розміщення вертикальних швів, які перпендикулярні кровоносним судинам, також сприяє гемостазу [7, 8, 17].

Дисекція: лейоміому захоплюють за допомогою гачка, використовуючи тракцію, відповідну розмірам вузла. Можна використовувати лапароскопічні кульові щипці з тракцією та контртракцією для максимально можливої атравматичної стосовно міометрія енуклеації вузла. Виділення міоми проводять в основному тупим шляхом з використанням атравматичного затискача чи лапароскопічних ножиць [6, 8]. При щільному зрощенні капсули лейоміоми та міометрія необхідно проводити дисекцію тканин за допомогою ультразвукової енергії в режимі різання, що допоможе мінімально травмувати прилеглий міометрій [7, 8, 14].

Після виділення міоматозного вузла необхідно бути впевненим, що у ділянці його ложа відсутні зяючі судини, які можуть значно кровоточити та призвести до утворення гематоми. Для гемостазу необхідно застосовувати біполярну коагуляцію в режимі коагуляції або ушивання судин. Слід пам'ятати, що надмірна коагуляція може призвести до розходження післяопераційного рубця на матці під час вагітності [8].

Під час консервативної міомектомії треба намагатися видалити всі видимі вузли. Бажано не розкривати порожнину матки, але якщо це сталося, треба ушити її переривчастими екс-трамуральними швами, використовуючи 2/0 вікріл [4,6,17].

Закриття: під час виконання консервативної міомектомії особливу увагу приділяють шовному матеріалу. Фізико-хімічні властивості шовного матеріалу впливають на реакцію оточуючих тканин [10].

Варіанти шовного матеріалу при консервативній міомектомії

1. Плетені з покриттям – вікріл, вікрілапід, вікріл плюс (поліглектин).
2. Мононитки – монокріл (поліглекапрон), ПДС (полідіоксанон).
3. Самофіксуєчий шовний матеріал – однонаправлена, двонаправлена нитка (полідіоксанон з насічками) [6, 10, 18].

Етапи накладання шва на матку:

1. Накладання першого стартового шва. 2. Проведення ушивання міометрія. 3. Проведення фіксації останнього фінального шва [6].

Під час ушивання дефекту міометрія застосовують окремі м'язово-м'язові ендошви з використанням методики екстракорпорального зав'язування вузлів за допомогою пушера. Проте низка хірургів обирають і техніку інтракорпорального зав'язування вузлів [14]. З цією метою використовується синтетичний матеріал, що розсмоктується (Vicryl+ 2-0 та / або Monocryl+ 2-0). З метою профілактики утворення гематом у ділянці ложа міоматозного вузла проводять ушивання дефекту міометрія пошарово з накладанням декількох рядів швів [5, 6, 8, 9]. Адекватне закриття мертвого простору необхідне для зниження ризику утворення локальних гематом. З цією метою можна застосовувати переривчастий вісімкоподібний шов, використовуючи вікріл 1/0 [4, 6, 8, 10, 17].

ПГА – шовний матеріал: основна особливість застосування даного шовного матеріалу полягає у необхідності утримування асистентом кожного зтягнутого стібка атравматичним лапароскопічним затискачем ближче до тканин у натягнутому стані, щоб уникнути розпускання раніше накладених швів.

Накладається стартовий шов з фіксацією чотирма різнонаправленими вузлами: подвійним прямим, одинарним зворотним та знову одинарним прямим. Це необхідно для забезпечення адекватного натягування нитки, щільного закріплення нитки у тканині матки без ризику подальшого розпускання шва. Коли нитка проведеться через міометрій, необхідно залишити достатню частину нитки. У кінці ушивання міометрія нитка підводиться до першого вколу та зв'язується з раніше залишеним вільним кінцем нитки чотирма вузлами. Перший ряд: м'язово-м'язовий – необхідно обов'язково захопити ложе вузла для уникнення формування порожнин, де може утворитися гематома, що протидіє формуванню повноцінного рубця. Другий ряд: серозно-м'язовий – постійне утримування натягу нитки для уникнення її розпускання та формування повноцінного шва, який забезпечує повноцінність загоєння дефекту стінки матки [6, 18].

Самофіксуючий шовний матеріал – вузол не накладається, а спочатку голка вколюється у ділянці одного з кутів рани матки із захопленням дна ложа; нитка протягується до петлі та голка проводиться через петлю – первинна фіксація шовного матеріалу. Подальше накладання шва виконується інтракорпорально (як при ПГА). Спочатку накладається м'язово-м'язовий ряд, а потім – серозно-м'язовий. Насічки на нитці забезпечують закріплення її в тканину матки, що виключає можливість її розпускання. Після накладання всіх швів нитка зрізається біля основи, оскільки не має необхідності у зав'язуванні вузла [6, 18].

Евакуація міоматозного вузла з черевної порожнини

Міоматозний вузол може бути видалений з черевної порожнини декількома способами: трансвагінально (кольпотомія), трансабдомінально (через порт після розрізу міоми на декілька частин; можливо видалення міоми через післяопераційний рубець, зокрема після апендектомії, морцеляції) [4, 5, 8, 14].

Морцеляція може супроводжуватися ускладненнями, такими, як судинна травма або травма органів при використанні леза, що рухається. Особливо важливо пам'ятати, що морцеляція може призвести до дисемінації шматочків міоми матки з формуванням у подальшому лейоміоматозу чи більш небезпечного ускладнення – дисемінації випадкової лейоміосаркоми [3, 4]. Цього можна уникнути, використовуючи спеціальний контейнер, куди вміщується міоматозний вузол, з подальшою морцеляцією всередині [5, 8, 9, 10]. Описана також часткова морцеляція міоматозного вузла, який зв'язаний з матковою стінкою, при цьому вкрай важливо візуалізувати кінець морцелятора у межах міоми [8].

Інколи розміри вузла потребують проведення міні-лапаротомії або кольпотомії для його видалення з черевної порожнини. У випадку видалення множинних міоматозних вузлів кольпотомія значно зменшує тривалість оперативного втручання [3, 8].

Антиадгезивні засоби

Міомектомія – оперативне втручання, що супроводжується підвищеним ризиком утворення спайок. Фактори ризику спайкоутворення визначаються довжиною розрізу стінки матки, кількістю видалених вузлів та їхнім найбільшим розміром, розташуванням розрізу по задній стінці матки, кількістю вузлів на стінці матки, тривалістю оперативного втручання [4, 17]. Дуже важливим є дотримання хірургічної техніки під час міомектомії, а саме – обережне поводження з тканинами, ретельний гемостаз, видалення чужорідних тіл. Зменшення тривалості пневмоперитонеуму також зменшує спайкоутворення.

Особлива увага приділяється шовній техніці. Розташування розрізу у ділянці дна чи передньої стінки матки має менший ризик спайкоутворення порівняно із задньою стінкою [8, 9, 17].

Серед антиадгезивних бар'єрів при лапароскопічній міомектомії описано використання засобів на основі окисленої відновленої целюлози (Interceed). Interceed втрачає свою ефективність за наявності крові чи надлишку перитонеальної рідини. За умови неможливості забезпечення надійного гемостазу перевага надається Core-Tex (polytetrafluoroethylene barrier). Бар'єри на основі sodium hyaluronate та carboxymethylcellulose не показали настільки значущі результати щодо зменшення формування післяопераційних спайок [8]. Доказова база з практичними рекомендаціями щодо використання антиадгезивних бар'єрів відсутня [3, 8, 9, 11, 17].

Ускладнення після консервативної міомектомії

- 1) Ранні – інтраопераційна кровотеча, травматичні пошкодження судин та органів малого таза:
 - при проникненні у черевну порожнину;
 - при проведенні вилущування міоматозного вузла з його ложа та ушивання дефекту стінки матки;
 - під час морцеляції міоматозного вузла з дисемінацією тканини міоми [4];
 - розвиток локальних гематом у місці ушивання ложа вузла при недосконалому гемостазі;
 - опіки;
 - порушення цілісності кишечника, сечового міхура, сечоводу – при нетиповій локалізації вузлів та порушеннях нормальної анатомії органів малого таза, у тому числі і матки [4, 8, 9, 10].
- 2) Пізні – больовий синдром, гнійно-септичні ускладнення, неспроможність шва на матці з формуванням ніш, розриви матки під час вагітності та пологів, невиношування вагітності [4, 5].

ВИСНОВКИ

Міомектомія – доволі поширений метод хірургічного лікування пацієнок з міомою матки, який дає можливість позбутися доброякісного утворення та дозволяє зберегти матку для реалізації репродуктивної функції. Ураховуючи необхідність індивідуального підходу до кожної пацієнтки з міомою матки та репродуктивними намірами, хірургічна техніка, доступ, вибір енергій та шовного матеріалу визначається кожним хірургом залежно від розміру, локалізації міоми матки та клінічного перебігу для отримання найбільш ефективного післяопераційного результату.

Сведения об авторах

Гладчук Игорь Зиновьевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета № 1, 65000, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (048) 723-33-24

Шитова Анна Валентиновна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета № 1, 65000, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (067) 484-11-64. E-mail: shytovaonmu@gmail.com

Заржицкая Наталия Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета № 1, 65000, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (097) 953-00-63. E-mail: zargytska@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Wright K.N. Leiomyomas in adolescents /K.N. Wright, M.R. Laufer// Fertil Steril. – 2011. – Vol. 95. – P. 2434.
2. Agdi M. Endoscopic management of uterine fibroids / M. Agdi, T. Tulandi // Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 707–716.
3. The Management of Uterine Leiomyomas. J Obstet Gynaecol Can. – 2015. – № 37 (2). – P. 157–178.
4. Zaporozhan V.N. Conservative Myomectomy / V.N. Zaporozhan, I.I. Gladchuk, N.N. Rozhkovska // Zaawansowane techniki laparoskopowe w ginekologii. – Lodz, 2005. – P. 127–129.
5. Sarah Hagoood Milton MD; Chief Editor: Michel E Rivlin, MD .Gynecologic Myomectomy Treatment & Management. <http://emedicine.medscape.com/article/267677-treatment#a1133>.
6. Гаврилов М.В. Оценка эффективности применения современного шовного материала при лапароскопической миомэктомии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – Москва, 2016. – 25 с.
7. Акушерство та гінекологія : нац. підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації, лікарів-інтернів і лікарів-курсантів вищ. мед. навч. закл. (ф-тів) післядигл. освіти: у 4 т. Т. 4 : Оперативна гінекологія / В.М. Запорожан, Т.Ф. Татарчук, І.З. Гладчук та ін.; за ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана. – К.: ВСВ «Медицина», 2013. – 696 с.
8. Frishman G.N. Myomas and myomectomy /G.N. Frishman, M.W. Jurema // Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2005. – № 12. – P. 443–456.
9. Mohammed Agdi MD, Togas Tulandi MD, МНСМ. Endoscopic management of uterine fibroids. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 707–716, doi:10.1016/j.bpobgyn.2008.01.011 available online at <http://www.science-direct.com>
10. Horng H.-C. Review of myomectomy / H.-C. Horng, K.-C. Wen, W.-H. Su // Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2012. – № 51. – P. 7–11.
11. Marret H. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines / H. Marret, X. Fritel, L. Ouldamer // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2012. – № 165. – P. 156–164.
12. Viswanathan M. Management of Uterine Fibroids: An Update of the Evidence / M. Viswanathan, K. Hartmann, N. McKay // Evidence Report / Technology Assessment – 2014. – № 154.
13. Nirmala Duhan, Daya Sirohiwal Uterine myomas revisited Department of Obstetrics and Gynecology, Pt. B.D. Sharma Post Graduate Institute of Medical Sciences, Rohtak, Haryana, India European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 152 (2010) 119–125.
14. Запорожан В.М. Оперативна гінекологія : практ. порадник / В.М. Запорожан. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2006. – 448 с.
15. Prapas Y. Laparoscopy vs laparoscopically assisted myomectomy in the management of uterine myomas: a prospective study /Y. Prapas, I. Kalogiannidis, N. Prapas, [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2009. – Vol. 200. –P. 144.
16. Gupta S. Clinical presentation of fibroids /S. Gupta, J. Jose, I. Manyonda // Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 615–626.
17. DeSilva C. Conventional myomectomy N. Mukhopadhyaya /C. DeSilva, I.T. Manyonda // Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 677–705.
18. Tulandi T, Einarsson JI. The use of barbed suture for laparoscopic hysterectomy and myomectomy: a systematic review and meta-analysis. Journal of Minimally Invasive Gynecology 2014; 21(2): p.210-216. [PubMed].
19. Holub Z. Laparoscopic uterine artery occlusion versus uterine fibroid embolization /Z. Holub, M. Mara, J. Eim. – 2006. – P. 44–45.
20. Kavoussi S.K. Uterine Leiomyomas /S.K. Kavoussi, L. Kumetz, M.G. Christman // Menstruation and menstrual disorders S. Sen, M.A. Lumsden Elsevier Limited. – 2011. – P. 449–471.
21. Alborzi S.A Comparison of combined laparoscopic uterine artery ligation and myomectomy versus laparoscopic myomectomy in treatment of symptomatic myoma /S. Alborzi, E. Ghannadan, S. Alborzi//Fertility and Sterility. – 2009. – Vol. 92, № 2. – P. 742–747.
22. Коцей Н.В. Лейоміома матки (клініка, патогенез, діагностика та лікування): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 /Н.В. Коцей. – К., 2009. – 36 с.
23. Bratby M.J. RCP, FRCR Specialist Registrar in Clinical Radiology A.-M. Belli FRCR Consultant Radiologist Reader in Interventional Radiology. Department of Radiology, St George's Hospital, Blackshaw Road, Tooting, London SW17 0QT, UK Radiological treatment of symptomatic uterine fibroids. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 717–734.

Статья поступила в редакцию 05.02.2020

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

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



К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

Материалы исследования должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором оно было выполнено, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати.

На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес предприятия, номера телефонов (служебный), степень, звание, должность. Обязательно наличие контактного телефона автора/ов, с которым/и редакция может общаться по возникшим вопросам.

1. Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2 экземплярах, которые подписаны всеми авторами.

2. Каждый автор должен указать свои данные на украинском или русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный телефон или адрес электронной почты).

3. УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название

организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.

4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.

- заглавия научных статей должны быть информативными.
- в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения.
- в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг.
- в списке литературы должно быть не менее 7 ссылок. Авторы несут ответственность за точность ссылок. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.

Для регистрации статьи в наукометрических базах необходимо подготовить дополнительный список литературы на английском языке в виде отдельного файла в таком формате:

ФИО авторов. год. Название статьи. Источник. Том (если есть); номер: страницы.
Пример указан ниже.

Пример цитированной литературы в соответствии с общепринятыми правилами оформления	Пример цитированной литературы для регистрации в наукометрических базах
Astley S.J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction / S.J. Astley, S.K. Clarren // Alcohol Alcohol. – 2001. – V. 36. – P. 147–159.	Astley SJ, Clarren SK. 2001. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. Alcohol Alcohol. 36:147–159.
Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus / H.R. Viskari, M. Roivainen, A. Reunanen [et al.] // Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1328–32.	Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A et al. 2012, Jun. Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus. Diabetes Care. 35(6):1328–32.

5. К статье следует приложить 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.

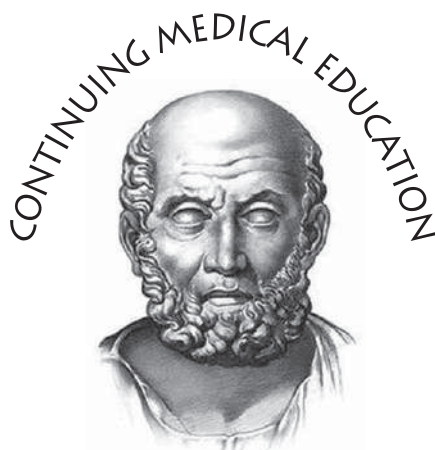


**ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ
БЕЗПЕРЕРВНОЇ
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ
ЛІКАРІВ
ТА ФАРМАЦЕВТІВ**



ГО «ВСЕУКРАЇНСЬКА 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

Диклоберл® diclofenac sodium

ДИКЛОФЕНАК № 1 В УКРАЇНІ¹



✓ «ЗОЛОТИЙ» СТАНДАРТ
ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ²

✓ ТОРПЕДОПОДІБНІ
СУПОЗИТОРІЇ³

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05. **Склад:** Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. Боліові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин. Посттравматичні і післяопераційні боліові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гинекологічні захворювання, які супроводжуються боліовим синдромом і запаленням. Наприклад, первинна дисменорея та аднексит. Напади мігрені. Острі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингитозиліті, отиті.

Протипоказання. Печерувальність до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу, що перелічені у розділі «Склад». Активна форма виразкової хвороби/кровотече або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням НПЗП. Остра виразка шлунка або кишечника, кровотеча або перфорація. Тяжкі порушення функції печінки або нирок, печінкова недостатність, ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV); ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесли інфаркт міокарда; захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак. Проктит. **Спосіб застосування та дози.**

Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування найнижчої ефективної дози впродовж найкоротшого періоду часу, необхідної для контролю симптомів. Не застосовувати внутрішньо, тільки для ректального введення. Супозиторії потрібно вводити у пряму кишку якомога глибше, бажано після очищення кишечника. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатню дозу 75-100 мг/добу. Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми. Для уникнення нічного болю або ранкової скутості до застосування препарату ввечері призначати Диклоберл® 100 у вигляді ректальних супозиторіїв перед сном (добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг). При первинній дисменорей добову дозу підімати індивідуально, зазвичай вона становить 50-150 мг/добу. Початкова доза може бути 50-100 мг/добу, але у разі необхідності її можна збільшити впродовж кількох менструальних циклів до максимальної, що становить 150 мг/добу. Застосування препарату слід починати після виникнення перших боліових симптомів та продовжувати декілька днів, залежно від динаміки регресії симптомів.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, диспепсія, виразки шлунка і кишечника, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції підвищеної чутливості, такі як висипання на шкірі та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназу у крові, психотичні розлади, депресія, відчуття тривоги, безсоння, нічні жахіття та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ [Диклоберл® супозиторії 100 мг від 04.02.2020 № 236 та 50 мг від 04.02.2020 № 236]. Перепризначенням обов'яз-

ково уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Виробник.** Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина. № UA/9701/02/02, № UA/9701/02/02

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ТмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. За результатами розробного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за січень 2019 – січень 2020 р., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer/І» Фармстандарт» компанії «Proxima Research».

2. Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan;28(1):163-78 Jan;28(1):163-78.

3. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 04.02.2020 № 236 та 50 мг від 04.02.2020 № 236).

UA-DIC-02-2020-V1-Visual. Затверджено 03.03.2020



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**