

Здоровье женщины



№7 (153) '2020

ЖУРНАЛ Выходит
с февраля 1998 года

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ:
ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЙ
ГЕПАТОЗ БЕРЕМЕННЫХ** 8

**БЕРЕМЕННОСТЬ ПОСЛЕ
ГРИППА, ПЕРЕНЕСЕННОГО
В I ТРИМЕСТРЕ** 14

**МАКРОСОМИЯ ПЛОДА:
АКУШЕРСКИЕ,
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ
И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ** 36

**НАРУШЕНИЯ
РЕПРОДУКТИВНОГО
ЗДОРОВЬЯ У ПАЦИЕНТОК
С АНОМАЛИЯМИ РАЗВИТИЯ
ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ** 51

**ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D
НА РИСКИ РАЗВИТИЯ
РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ** 85

ГЕДЕОН РИХТЕР
RIXTER
Ферробіо
Richter FerroBio
40 таблеток
дітєча добавка

Низькодозова комбінація гемового і негемового заліза

Для жінок репродуктивного віку

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

Листок вкладки до дітєчої добавки RIXTER Ферробіо.
Склад на одну порцію (1 таблетка): гемоглобін (Bovine Haemoglobin) – 510 мг; заліза сульфат (II) (Ferroso sulfat) – 81 мг. Рекомендації щодо вживання: приймати як додаток до їжі. RIXTER Ферробіо особливо підходить вагітним жінкам, в старій популяції жінок з анемією та при менструації, при мігрені, при втраті ваги або постійному апатії в осіб, які отримують протипухлинне лікування. Перед споживанням рекомендується консультація лікаря. Спосіб застосування та рекомендована доза: дорослим і дітям старше 12 років по 1–2 таблетки 1 раз на день, запиваючи склянкою води, незалежно від прийому їжі. Дітям максимальна доза 2 таблетки. Протипоказання: індивідуальна чутливість до компонентів продукту, дітям віком до 12 років. Анемія не пов'язана з дефіцитом заліза, надлишок заліза чи порушення засвоєння заліза. З обережністю людям, які страждають на системний маєтотоз, зі слабкою здатністю до регуляції заліза та/або дефіцитом функції кислоти. Виробник: ГлобФер Лтд, Шатенроєн-Ба Пародієн 2, 2550 Кохель, Бельгія. Випорщик: ПАТ «Геден Ріхтер», Угорщина. Не є лікарським засобом. Реєстраційна дієва формація: Ріхтер-Ферробіо.
Інформація про дітєчу добавку для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Не є лікарським засобом.

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

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

РИХТЕР
Ферробіо



9 771992 592002 >



ТЕРЖИНАН

20 років *На захисті здоров'я жінки*



Максимально широкий спектр дії (анаероби, аероби, протозоа, гриби роду *Candida*)



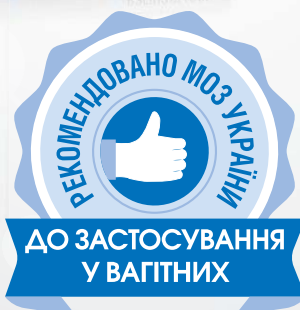
Знімає симптоми з першого дня¹



Можна приймати з першого триместру вагітності



Не пригнічує вагінальну лактофлору



1. Результати порівняльного дослідження ефективності застосування препаратів місцевої дії в терапії неспецифічних запальних захворювань піхви.

Інформація про лікарський засіб для професіоналів сфери охорони здоров'я.

Тержинан, таблетки вагінальні. Р.П. в Україні №UA/8116/01/01, термін дії необмежений. **Характеристика і лікувальні властивості.** Тержинан застосовується для лікування вагінітів, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі: бактеріальних вагінітів, спричинених банальною піогенною мікрофлорою; неспецифічних вагінітів, що супроводжуються десквамативними виділеннями; трихомоніазу піхви; вагінітів, спричинених грибами роду *Candida*; вагінітів, спричинених мішаною інфекцією (трихомонадами, анаеробною інфекцією та дріжджоподібними грибами). Тернідазол чинить трихомонацидну дію, активний відносно анаеробних бактерій, у т.ч. гарднерел. Неоміцину сульфат – антибіотик широкого спектра дії з групи аміноглікозидів. Ністатин – протигрибковий антибіотик з групи полієнів, активний відносно грибів роду *Candida*. Преднізолон – глюкокортикоїд, має виражену протизапальну дію. Склад ексципієнтів дозволяє забезпечити цілісність слизової оболонки піхви та постійне рН. **Можлива побічна дія:** гіперчутливість, алергічний дерматит, висип, свербіж, кропив'янка, подразнення у місці застосування, ерозії, набряк піхви, вульвовагінальна еритема, вульвовагінальні біль або свербіж. Для докладної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску лікарського засобу.** За рецептом. **Власник реєстраційного посвідчення:** Лабораторії Бушара Рекордати, Франція. **Виробник:** Софартекс, Франція. Затверджено: серпень 2020 р.

ТОВ «РЕКОРДАТІ УКРАЇНА»: вул. Глибочицька, 40, м. Київ, 04050. Тел.: +38 044 351 18 63.



ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ 7 (153)/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.

*Наказом МОН України № 241 від 09.03.2016 журнал
«Здоров'я жінки» включено до переліку наукових фахових
видань України в галузі медичних наук. У виданні можуть
бути опубліковані основні результати дисертаційних робіт.*

*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 № 9 від 09.09.2020.

Підписано до друку 30.09.2020.

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

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ ТЕЛЕФОНИ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦІВ

Україна, 03039, м. Київ, а/с 36
Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.
E-mail: alexandra@zdr.kiev.ua

НАШ ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС: 74598

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

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

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

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

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П.Л. ШУПИКА

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

ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ HEALTH OF WOMAN

Всеукраїнський науково-практичний журнал

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

ЗАСТ. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

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

ДИРЕКТОРИ ПРОЕКТУ

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

ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

І.М. Лукавенко

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

О.О. Попільнюк

РЕКЛАМА

К.О. Панова

ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР

Н.О. Вікторова

КОРЕКТОР

Л. В. Тищенко

ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

С.О. Обеднікова

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 7 (153)/2020

УЧРЕДИТЕЛИ

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

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

БАХТИЯРОВА Д.О.

ЩЕРБИНСКАЯ Е.С.

Приказом МОН Украины № 241 от 09.03.2016 журнал «Здоровье женщины» включен в перечень научных специализированных изданий Украины в области медицинских наук. В издании могут быть опубликованы основные результаты диссертационных работ.

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» реферировается Институтом проблем регистрации информации НАН Украины

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

РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика. Протокол № 9 от 09.09.2020.

Подписано к печати 30.09.2020.

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 издатель не несут ответственности за достоверность информации, опубликованной в рекламных материалах. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов публикации. Перепечатка материалов только с письменного разрешения редакции. При перепечатке ссылка на журнал «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ» обязательна.

**АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ
И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ**

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

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

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

Тираж – 5500 экз.
Периодичность издания – 10 номеров в год.
Свидетельство о государственной регистрации печатного средства массовой информации
КВ №23678-13518 ПР от 04.01.2019.

Фотовывод и печать

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

© Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 2020
© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 2020
© Бахтиярова Д.О., 2020
© Щербинская Е.С., 2020

**НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
имени П.Л. ШУПИКА**

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

**ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ
ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ
HEALTH OF WOMAN**

Всеукраинский научно-практический журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ДИРЕКТОРА ПРОЕКТА

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

ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ

И.Н. Лукавенко

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А.А. Попильнюк

РЕКЛАМА

Е.О. Панова

ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Н.А. Викторова

КОРРЕКТОР

Л. В. Тищенко

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

С.О. Обедникова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

HEALTH OF WOMAN 7 (153)/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.

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

*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 №9 from 09.09.2020.

Passed for printing 30.09.2020

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

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

Reprinting material only with the written permission of the publisher.

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

**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 IIP of 04.01.2019

Imagesetter and Printing

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

© Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education,
2020

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

© D.O.Bakhtiyarova, 2020

© O.S.Shcherbinskaya, 2020

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION
(NMAPE)

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

HEALTH OF WOMAN

ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ

Ukrainian scientific-practical journal

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY OF CHIEF EDITOR

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

PROJECT DIRECTORS

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

ADVERTISING DIRECTOR

I.M. Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

O.O. Popilniuk

ADVERTISEMENT

K.O. Panova

LITERARY EDITOR

N.O. Viktorova

CORRECTION

L.V. Tischenko

DESIGN AND IMPOSITION

S.O. Obednikova

EDITORIAL BOARD

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

СОДЕРЖАНИЕ 7 (153)/2020

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- Холестатичний гепатоз вагітних: питання етіопатогенезу, діагностики, менеджменту
С.В. Бенюк, Т.В. Ковалюк 8

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

- Перебіг вагітності після грипу, перенесеного у I триместрі
В.В. Камінський, О.І. Жданович,
Т.В. Коломійченко, А.Д. Деркач 14

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Морфологічні особливості системи мати–плацента–плід на фоні інфекцій, що передаються статевим шляхом
О.І. Кротік 19

- Вагітність на тлі бактеріального вагінозу: сучасні шляхи вирішення проблеми
О.В. Горбунова, Н.П. Гончарук, Х.В. Зарічанська, Н.А. Єрмолович..... 23

- Психоемоційні зміни у пацієнток репродуктивного віку з лейоміомою матки у динаміці лікування
А.Г. Корнацька, О.Г. Даниленко,
М.А. Флаксемберг 31

АКУШЕРСТВО

- Макросомія плода: акушерські, психологічні та соціальні аспекти
С.І. Жук, О.Д. Шуревська 36

ПЕДИАТРИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

- Розміри легень при різних анатомічних варіантах вродженої діафрагмальної грижі у плода
Г.О. Гребініченко, І.Ю. Гордієнко..... 40

ГИНЕКОЛОГИЯ

- Сучасний погляд на проблему рецидивних гіперпластичних процесів ендометрія
Г.О. Толстанова 45

- Порушення репродуктивного здоров'я у пацієнток з аномаліями розвитку статевих органів
Н.С. Вереснюк, В.І. Пирогова 51

- Особливості гормонального і цитокінового статусу в жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період
О.А. Ковалишин 56

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

- Features of hemodynamics of the mother–placenta–fetus system in the first half of pregnancy after the assisted reproductive technologies application
L.M. Vygivska, I.V. Maidannyk, O.O. Chorna,
V.F. Oleshko..... 62

- Клініко-статистичний аналіз акушерських і перинатальних ускладнень при одноплідній та багатоплідній вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій
Т.Г. Романенко, О.М. Суліменко,
С.О. Овчаренко 67

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- Сучасний погляд на цервіковагінальний дисбіоз, викликаний сполученням бактеріальний вагіноз асоційованих бактерій та дріжджоподібних грибів роду *Candida* (Огляд літератури та власні дані)
О.М. Носенко..... 74

- Влияние витамина D на риски развития рака грудной железы (Обзор литературы)
А.А. Самусева, О.В. Пономарева,
В.В. Зайчук..... 85

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

ПОЛІЖИНАКС®

Ністатин, Неоміцин, Поліміксин В

ЕМПІРИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНОГО ВАГІНІТУ



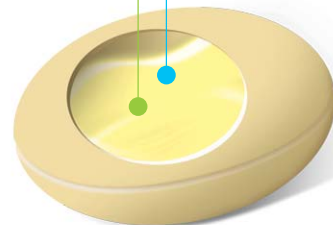
Не містить глюкокортикоїдів

1 ПРОТИГРИБКОВИЙ КОМПОНЕНТ

НІСТАТИН
100 000 МО

2 АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ КОМПОНЕНТИ

ПОЛІМІКСИН В
35 000 МО
НЕОМІЦИН
35 000 МО



- МІСЦЕВЕ ЛІКУВАННЯ ВАГІНІТУ, СПРИЧИНЕНОГО ЧУТЛИВИМИ МІКРООРГАНІЗМАМИ
- ЛІКУВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВАГІНІТУ³



КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВІД 85,4% ДО 96,4%¹ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЕТІОЛОГІЇ ВАГІНІТУ* * За виключенням ПСС



ЗБЕРЕЖЕННЯ ВАГІНАЛЬНОЇ ФЛОРИ²



ШВИДКЕ ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ¹



Представництво "Лаборація Іннотек Інтернаціонал" в Україні, 01001, м. Київ, вул. Мала Житомирська/Михайлівська, буд.6/5.

ПОЛІЖИНАКС®

1. Bohbot JM, Mas Y, Verrière F. Relevance of a Nystatin-Neomycin-Polymyxin B association for first-line empirical local treatment of infectious vaginitis. Poster (ID 39) presented at the 12th Congress of the European Society of Gynecology-18/21 October 2017-Barcelona, Spain. Data on file. 2. Neut C, Verrière F, Melis HJ, Coenye T. Topical treatment of infectious vaginitis: effects of antibiotic, antifungal and antiseptic drugs on the growth of normal vaginal Lactobacillus strains. Open J Obstet Gynecol. 2015;5:173-80. http://dx.doi.org/10.4236/ojog.2015.53024. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Поліжинакс.

ПОЛІЖИНАКС (POLYZHINAX). Склад: 1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфату 35 000 МО, поліміксину В сульфату 35 000 МО, ністатину 100 000 МО. **Фармакогруппа:** Протигрибкові та антисептичні засоби, що застосовуються в гінекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51. **Показання.** Місцеве лікування вагініту, спричиненого чутливими до компонентів препарату мікроорганізмами, та лікування неспецифічного вагініту. Необхідно врахувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних препаратів. **Противопоказання.** Цей лікарський засіб протипоказаний у разі підвищеної чутливості до діючих або допоміжних речовин (або підвищеної чутливості до відповідної групи речовин); алергії на арахіс або сою, через наявність у складі олії соєвої; застосування діафрагми та латексних презервативів. Не рекомендується застосовувати в комбінації зі сперміцидами. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Вести одну капсулу глибоко у піхву, бажано в положенні лежачи. Курс лікування – 12 діб. **Побічні реакції.** Можливий розвиток контактної алергічної екзми, частіше при тривалому ураженні (ураження можуть поширюватися далеко за межі ділянок застосування препарату). У поодиноких випадках можливе виникнення реакції місцевого подразнення, включаючи почервоніння, набряк, свербіж слизової оболонки піхви, контактний дерматит, алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок, кропив'янку. Ризик виникнення токсичних системних ефектів (з боку нирок, органів слуху) обмежений через коротку тривалість рекомендованої терапії. Можлива наявність підвищеної чутливості пацієнтів до допоміжного компонента препарату олії соєвої. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Іннотек ШІУІ, Франція/Innothera Chouzy, France. **RTI** UA/10193/01/01 Наказ МОЗ №91 від 17.01.2020. **Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Підписано до друку 20.01.2020.**

Тотема®

залізо, мідь, марганець

ФРАНЦУЗЬКА ЯКІСТЬ – ЗАЛІЗНИЙ РЕЗУЛЬТАТ!

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



Тотема Fe²⁺
Mn Cu



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



Склад: 1 ампула (10 мл) містить заліза (у вигляді заліза глюконату) 50 мг; марганцю (у вигляді марганцю глюконату) 1,33 мг; міді (у вигляді міді глюконату) 0,7 мг; **Лікарська форма.** Розчин оральний. **Фармакогруппа:** Протіанемічні засоби. Препарати заліза, різні комбінації. Код АТХ B03A E10. **Показання.** Залізодефіцитна анемія. **Профілактика та лікування залізодефіциту у вагітних жінок, недоношених немовлят, близнюків або дітей, які народилися жінками з дефіцитом заліза, якщо раціон харчування не містить достатньої кількості заліза.** **Противопоказання.** Надлишок заліза в організмі, особливо на фоні нирково- або півсфердермічної анемії, наприклад, при таласемії, залізоферектарній анемії, анемії, пов'язаній з недостатністю медулярного кровотворення або внаслідок запального процесу. Регулярні гемотрансфузії. Одночасне застосування парентеральних форм заліза. Кишкова непрохідність. Гіперчутливість до компонентів препарату. Спадкова непереносимість фруктози. **Спосіб застосування та дози.** **Вікст** ампули слід розчинити у простій чи підсопідженій воді або в будь-якому іншому напої, крім чаю, кави, молока та напоїв, що містять алкоголь. Для перорального застосування. **Лікування залізодефіциту та залізодефіцитної анемії.** Дорослим – по 100-200 мг заліза на добу, тобто 2-4 ампули препарату в день. Дітям віком від 1 місяця препарат – 5-10 мг заліза на 1 кг маси тіла на добу. **Профілактика залізодефіциту у вагітних жінок.** 50 мг елементарного заліза (тобто 1 ампула) на день протягом другого та третього триместрів вагітності (або починаючи з 4-го місяця вагітності). **Діти.** Препарат можна призначати дітям віком від 1 місяця. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту. Нечасті: нудота, блювання, печія, запор, діарея, біль у животі, знебарвлення випороження або випороження чорного кольору, забарвлення зубної емалі (у коричневий або чорний колір, є винятковим і зникає після закінчення лікування). Для запобігання такому явищу достатньо розвести розчин препарату у відповідному напої та під час застосування не тримати його довшо у роті/в порожнині (можливе використання трубочки), після прийому ретельно почистити зуби. **З боку імунної системи.** Можливі алергічні реакції (свербіж, висипання, кропив'янка, анафілактична реакція). **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Рестраєція посвідчення** № UA/7854/01/01 Наказ МОЗ України 16.08.18 № 1504. **Виробник.** Іннотек ШІУІ, Франція/Innothera Chouzy, France. **Представництво "Лаборація Іннотек Інтернаціонал" в Україні.** 01001, м. Київ, вул. Мала Житомирська/Михайлівська, буд.6/5.

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

TABLE OF CONTENTS 7 (153)/2020

DISTANCE LEARNING

- Cholestatic hepatosis of pregnant women: issues of etiopathogenesis, diagnosis, management**
S.V. Beniuk, T.V. Kovaliuk 8

TOPICAL ISSUES

- Pregnancy after influenza in the first trimester**
V.V. Kaminskyi, O.I. Zhdanovich,
T.V. Kolomiychenko, A.D. Derkach 14

FOR PRACTICING PHYSICIANS

- Morphological features of the mother--placenta--fetus system on the background of sexually transmitted infections**
E.I. Krotik 19

- Pregnancy against the background of bacterial vaginosis: modern ways of solving the problem**
O.V. Gorbunova, N.P. Goncharuk,
H.V. Zarichanska, N.A. Ermolovich..... 23

- Psychoemotion change of female patient reproductive age with uterine leiomyoma in the dynamics of treatment**
Alla G. Kornatska, E. Danylenko, M. Flaksemberg 31

OBSTETRICS

- Fetal macrosomia: obstetrical, psychological and social aspects**
S.I. Zhuk, O.D. Shchurevska 36

PEDIATRICS AND NEONATOLOGY

- Lungs' size in different anatomical variant of fetal congenital diaphragmatic hernia**
G.O. Grebinichenko, I.Y. Gordienko..... 40

GYNECOLOGY

- Modern view of the problem of recurrent hyperplastic processes of the endometrium**
G.A. Tolstanova 45

- Reproductive health disorders in patients with female genital tract malformations**
N. Veresniuk, V. Pyrohova 51

- Features of hormonal and cytokine status in women with menstrual dysfunction in the puberty**
O.A. Kovalishin 56

INFERTILITY AND FAMILY PLANNING

- Features of hemodynamics of the mother--placenta--fetus system in the first half of pregnancy after the assisted reproductive technologies application**
L.M. Vygivska, I.V. Maidannyk, O.O. Chorna,
V.F. Oleshko..... 62

- Clinical and statistical analysis of obstetrics and perinatal complications in singleton and multiple pregnancy after assisted reproductive technology**
T.G. Romanenko, O.M. Sulimenko,
S.O. Ovcharenko 67

LECTURES AND REVIEWS

- A modern view on cervicovaginal dysbiosis caused by bacterial vaginosis associated bacteria and yeast-like fungi of the genus Candida (Literature review and own data)**
O.M. Nosenko..... 74

- Role of vitamin D on risks of breast cancer (Review)**
A.A. Samusieva, O.V. Ponomarova, V.V. Zaichuk 85

МЕТРО-АДНЕКС-ІН'ЄЛЬ

Лікарський засіб

Терапія хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів¹

Показання

- аднексит
- параметрит
- ендометрит
- вагініт
- дисменорея
- клімактеричний невроз

Дія

- протизапальна
- антиексудативна
- дезінтоксикаційна
- імунокоригуюча



Інформація про лікарський засіб призначена для медичних і фармацевтичних працівників. З повною інформацією про лікарський засіб, в тому числі повним переліком можливих побічних реакцій, можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Метро-Аднекс-Ін'ель, розчин для ін'єкцій. Р.П. № UA/2055/01/01 від 13.09.2019. Склад: діючі речовини: 1,1мл розчину містять: Apis mellifica D10-1,1мг, Apis mellifica D30-1,1мг, Apis mellifica D200-1,1мг, Cimicifuga racemosa D200-2,2мг, Cimicifuga racemosa D30-2,2мг, Cimicifuga racemosa D10-2,2мг, Hydrargyrum bichloratum D200-1,1мг, Hydrargyrum bichloratum D10-1,1мг, Hydrargyrum bichloratum D30-1,1мг, Lachesis D10-1,1мг, Lachesis D30-1,1мг, Lachesis D200-1,1мг, Lachesis D1000-1,1мг, Liliium lancifolium D30-1,1мг, Liliium lancifolium D200-1,1мг, Liliium lancifolium D10-1,1мг, Lycopodium clavatum D30-1,1мг, Lycopodium clavatum D10-1,1мг, Lycopodium clavatum D1000-1,1мг, Lycopodium clavatum D200-1,1мг, Pulsatilla pratensis D200-1,65мг, Pulsatilla pratensis D1000-1,65мг, Pulsatilla pratensis D10-1,65мг, Pulsatilla pratensis D30-1,65мг, Vespa crabro D10-1,65мг, Vespa crabro D30-1,65мг, Vespa crabro D200-1,65мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції. У поодиноких випадках можуть виникати алергічні реакції, реакції у місці введення.

Література. 1. Подольский В.В.; Дронова В.Л.; Латышева З.М.; Федун Ю.С.: Антигомотоксическая терапия хронических воспалительных заболеваний половых органов у женщин фертильного возраста // Биологическая терапия. №4. 2005, С. 27-30.

Виробник: Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ/Biologische Heilmittel Heel GmbH. Макет затверджено Замовником 11.11.2019 року.

УДК 618.3-06: 616.36-008.811.6

Холестатичний гепатоз вагітних: питання етіопатогенезу, діагностики, менеджменту

С.В. Бенюк, Т.В. Ковалюк

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

Холестатичний гепатоз вагітних ускладнює приблизно від 0,2% до 2% вагітностей і може призвести до збільшення ризику розвитку патології вагітності та плода.

У статті надана інформація про діагностику, методи лікування та можливі ризики для вагітної і плода, пов'язані з холестатичним гепатозом вагітних.

Діагноз холестатичного гепатозу вагітних, як правило, базується на клінічних (свербіж) та лабораторних (підвищений рівень жовчних кислот) ознаках. Рівні інших маркерів, що відображають функціональний стан печінки, таких, як аланін-амінотрансфераза та аспартатамінотрансфераза, також часто підвищені, і це вимагає проведення диференціальної діагностики з іншими патологічними станами, що призводять до дисфункції печінки.

Холестатичний гепатоз вагітних зумовлює підвищений ризик розвитку передчасних пологів, дистресу плода, респіраторного дистрес-синдрому новонародженого та мертвородження. Є дані, що зі збільшенням рівня жовчних кислот зростає і ризик несприятливих наслідків для новонароджених. Терапія урсодезоксихолевою кислотою зменшує материнські симптоми, але не доведено, що ця терапія зменшує ризики для плода. Жінки з діагнозом холестатичного гепатозу вагітних мають високі ризики виникнення рецидиву під час наступних вагітностей та розвитку гепатобілярної хвороби у подальшому житті.

Ключові слова: холестатичний гепатоз вагітних, внутрішньопечінковий холестаза вагітних, акушерський холестаза.

Cholestatic hepatitis of pregnant women: issues of etiopathogenesis, diagnosis, management

S.V. Beniuk, T.V. Kovalyuk

Cholestatic hepatitis of pregnant women complicates approximately 0.2% to 2% of pregnancies and may increase the risk of pregnancy and fetal pathology. The article provides information on diagnosis, treatment methods and possible risks to pregnant women and the fetus associated with cholestatic hepatitis of pregnancy.

The diagnosis of cholestatic hepatitis of pregnant women is usually based on clinical (itching) and laboratory (elevated bile acid levels) signs. Other markers that reflect liver function, such as alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, are also often elevated, and this requires a differential diagnosis with other pathological conditions leading to liver dysfunction.

Cholestatic hepatitis of pregnant women causes an increased risk of premature birth, fetal distress, respiratory distress syndrome of the newborn and stillbirth. There is evidence that with increasing levels of bile acids increases the risk of adverse effects for newborns. Ursodeoxycholic acid therapy reduces maternal symptoms, but this therapy has not been shown to reduce risks to the fetus. Women diagnosed with cholestatic hepatitis in pregnant women have a high risk of recurrence during subsequent pregnancies and hepatobiliary disease later in life.

Keywords: cholestatic hepatitis of pregnant women, intrahepatic cholestasis of pregnant women, obstetric cholestasis.

Холестатический гепатоз беременных: вопросы этиопатогенеза, диагностики, менеджмента

С.В. Бенюк, Т.В. Ковалюк

Холестатический гепатоз беременных осложняет примерно от 0,2% до 2% беременностей и может привести к увеличению риска развития патологии беременности и плода.

В статье представлена информация о диагностике, методах лечения и возможных рисках для беременной и плода, связанных с холестатическим гепатозом беременных.

Диагноз холестатического гепатоза беременных, как правило, базируется на клинических (зуд) и лабораторных (повышенный уровень желчных кислот) признаках. Уровни других маркеров, отражающих функциональное состояние печени, таких, как аланин-аминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза, также часто повышены, и это требует проведения дифференциальной диагностики с другими патологическими состояниями, которые приводят к дисфункции печени.

Холестатический гепатоз беременных обуславливает повышенный риск развития преждевременных родов, дистресса плода, респираторного дистресс-синдрома новорожденного и мертворождения. Есть данные, что с увеличением уровня желчных кислот возрастает и риск неблагоприятных последствий для новорожденных. Терапия урсодезоксихолевой кислотой уменьшает материнские симптомы, но не доказано, что эта терапия снижает риск для плода. Женщины с диагнозом холестатического гепатоза беременных имеют высокие риски возникновения рецидива во время последующих беременностей и развития гепатобилиарных заболеваний в дальнейшем.

Ключевые слова: холестатический гепатоз беременных, внутривнутрипеченочный холестаза беременных, акушерский холестаза.

Холестатичний гепатоз вагітних (внутрішньопечінковий холестаза вагітних, акушерський холестаза, *obstetric cholestasis*, *intrahepatic cholestasis of pregnancy*) – одне з найчастіших вагітність-асоційованих захворювань печінки із складною етіологією, що включає генетичні, екологічні та ендокринологічні фактори. Холестатичний гепатоз вагітних (ХГВ) – це багатфакторний стан вагітності, що характеризується свербіжем за відсутності шкірної висипки, з патологічними лабораторними маркерами функції печінки за відсутності інших захворювань, симптоми акушерського холестаза зникають після пологів [1, 2, 3].

Поширеність ХГВ становить приблизно 1 випадок на 500 вагітних, має географічні, етнічні відмінності й коливається у межах 0,2–2% випадків серед вагітних у Європі, Північній Америці та Австралії і 9,2–24% – у південноамериканських країнах [4, 5, 6]. Наприклад, в Англії акушерський холестаза виникає у 0,7% вагітностей у багатонаціональних групах населення та у 1,2–1,5% жінок індійсько-азійського або пакистансько-азійського походження; у Чилі 2,4% усіх вагітностей поєднуються з холестатичним гепатозом, у той самий час спостерігається 5% поширеність серед жінок афро-карибського походження та 15,6–24% – серед індіанців арауканос [2, 3].

Фактори ризику

- ХГВ рівномірно діагностують серед першо- та повторно-вагітних, у той самий час, більшу схильність до розвитку ХГВ мають вагітні старшого репродуктивного віку та жінки, вагітність у яких настала внаслідок застосування ДРТ. Так, ризик виникнення ХГВ у жінок віком понад 39 років у 3 рази вищий порівняно з жінками віком менше 30 років [1, 3, 7].
- Частота ХГВ підвищується у п'ять разів при багатоплідній вагітності [1, 3, 8].
- ХГВ може повторно виникати під час наступних вагітностей. Якщо під час першої вагітності у жінки розвивається ХГВ, то ймовірність його повторення під час наступних вагітностей становить 45–70% [1, 2, 3, 9, 10].
- Вагітні з холестатичним гепатозом, як правило, мають обтяжений сімейний анамнез, тобто ХГВ – генетично зумовлений патологічний стан з успадкуванням за аутосомно-домінантним типом [1, 11, 12].
- ХГВ має нещодавно визнану асоціацію з гестаційним цукровим діабетом [1, 12, 13].
- ХГВ також асоціюється з жовчнокам'яною хворобою у вагітних та їхніх родичів. У жінок, що страждали на ХГВ під час вагітності, частіше розвиваються гепатобілярні захворювання, включаючи фіброз, жовчнокам'яну хворобу або гепатит [1, 2, 12, 14].
- Підвищена частота ХГВ характерна для вагітних, які є серопозитивними щодо гепатиту С. Це може бути пов'язане із раннім початком у І триместрі вагітності [15].

Етіологія і патогенез

Найбільш поширені гормональна і генетична теорії розвитку ХГВ. Згідно з генетичною теорією, в основі патології лежить успадкування комбінації двох дефектів – порушення сульфатування естрогену і прогестерону у печінці та погіршення дренажної функції жовчних каналців [8, 10, 16], що призводить до холестатичної реакції на естрогени і прогестерон [1, 9, 17, 18]. Жовчні кислоти синтезуються в печінці, у циклі, що включає щонайменше 17 ферментів. Їхній синтез і транспорт – високорегульований процес, оскільки вони можуть бути цитотоксичними при низьких концентраціях.

Відомо кілька генних варіантів, які кодують процеси синтезу і перетворення жовчних кислот, причетних до розвитку ХГВ, що може пояснити більш високу захворюваність на ХГВ серед певних етнічних груп. Описані варіанти генів для білків транспорту жовчних кислот, що призводить до зменшення транспорту жовчних кислот через гепатоцити. Ще один генетичний варіант виявлений у гені, який кодує мультирезистентність Р-глікопротеїну (MDR3), транспортера фосфоліпідів. Первинна функція MDR3 – захищати клітини від солей жовчних кислот; за відсутності фосфоліпідів у жовчі жовчні кислоти можуть спричинювати пошкодження печінкових клітин і призводити до холестази [8, 10, 14].

Гормональна теорія пояснює розвиток ХГВ порушенням метаболізму естрогенів у печінці, які призводять до зниження утворення і виділення жовчі [19, 20]. Під час вагітності естрадіол 17β, потрапляючи у жовчний канал, пригнічує експортну помпу жовчних кислот, чим порушує їхній транспорт у більшій протоці. Установлено, що при ХГВ рівень кон'югованих естрогенів у сироватці крові підвищений, а екскреція їх з жовчю і сечею знижена. Цей погляд підтверджується даними про частоту розвитку ХГВ на тлі гіперестрогенії при багатоплідній вагітності [1, 3, 8]. На користь ролі гормональних факторів свідчать:

- розвиток ХГВ у період найвищої гормональної активності;
- зникнення симптомів ХГВ після народження дитини;

- рецидиви свербіжу при повторних вагітностях, а також у зв'язку з менструаціями і пероральним застосуванням естрогенів;
- більш часте виникнення у жінок, які застосовували до вагітності гормональні контрацептиви [9, 17].

Клініка

ХГВ зазвичай починається на 28–30-у тижні вагітності з появи основного симптому – свербіжу долонь і підшов, що поширюється на тулуб і кінцівки, а також характеризується відсутністю висипань [1–4, 9]. Свербіж посилюється вночі, прогресивно наростає до кінця вагітності і раптово зникає у перші 2 тиж після пологів [3, 4, 9, 21]. Також вагітні скаржаться на порушення сну через свербіж, що призводить до слабкості, дратівливості, нездужання.

Рідше фіксують тупий біль у правому підребер'ї, блювання, стійкі закрепи, печію та біль за грудниною (внаслідок рефлюксу), анорексію. Зовсім рідко можлива поява жовтяниці та стеатореї (зазвичай через 2–4 тиж після початку свербіжу), потемнішання сечі та посвітління калу. Характерне наростання інтенсивності симптомів зі збільшенням терміну вагітності [1, 3, 5, 9, 22]. Слід пам'ятати, що у деяких випадках свербіж шкіри з'являється вже у 6–10 тиж гестації [1, 3, 22].

Обстеження

Не існує єдиного діагностичного тесту на наявність ХГВ. Діагноз ХГВ базується на характерних симптомах, а також підвищеному вмісті жовчних кислот у сироватці крові. У біохімічному аналізі крові можливі зміни показників, що характеризують функціональний стан печінки та виключення інших гепатобілярних захворювань [17, 23–25].

Однією з ключових особливостей діагностики ХГВ крім симптомів є підвищений рівень жовчних кислот у сироватці крові. Рівень сироваткових жовчних кислот зазвичай підвищений, і концентрації, що перевищують 10 мкмоль/л, зазвичай підтверджують діагноз за відсутності інших захворювань печінки. Концентрація жовчних кислот більше 40 мкмоль/л пов'язана зі збільшенням ризиків для плода [3, 10, 17, 24, 26]. Якщо жінка розпочала лікування урсодезоксихолевою кислотою, оцінюють аналіз крові, що забирають до ранкової дози урсодезоксихолевої кислоти (урсодезоксихолева кислота теж є жовчною кислотою, і може бути визначена в аналізі) [1, 2].

Зазвичай у лабораторних аналізах спостерігається підвищення рівнів сироваткових трансамін (АЛТ, АСТ), γ-глутамілтрансферази (ГГТ), білірубину, але ці показники не є діагностичними [17, 21, 23]. Необхідно використовувати референтні показники для вагітних. Згідно з міжнародними рекомендаціями, доцільно розглянути можливість використання оцінювання лабораторних показників, характерних для конкретної вагітної, замість лабораторно-специфічних граничних значень, оскільки багато лабораторних граничних показників розраховані для невагітної популяції, що включає чоловіків і жінок [24, 25].

Якщо біохімічні показники конкретної жінки до вагітності відсутні, а результати, отримані під час вагітності, не відповідають референтним за даним показником для даної лабораторії, слід пам'ятати, що:

- для трансамін, γ-глутамілтрансферази та білірубину верхня межа норми протягом всієї вагітності на 20% нижча, ніж у невагітних жінок;
- протромбіновий час (ПТЧ) може бути подовжений у тяжких випадках холестатичного гепатозу;
- іноді на початку патологічного процесу можуть спостерігатися нормальні значення рівнів сироваткових жовчних кислот і трансамін зі зміною на аномальні значення з часом у міру прогресування холестатичного гепатозу. Жінкам

з постійним свербежем і нормальними рівнями жовчних кислот та АЛТ слід повторювати аналіз кожні 1–2 тиж.

- важливо перевірити наявність інших причин порушення функції печінки;
- потрібно виконати вірусний скринінг для гепатитів А, В, С, на наявність вірусу Епштейна–Барр та цитомегаловірусу;
- бажано провести аутоімунний скринінг печінки: визначити наявність антитіл до гладком'язових клітин – маркерів хронічного активного гепатиту та антимитохондріальних антитіл – для виключення первинного біліарного цирозу;
- потрібно провести ультразвукове дослідження печінки та жовчного міхура для виключення наявності каменів у ньому;
- прееклампсія та гостра жирова дистрофія печінки також є специфічними причинами зміни показників, які характеризують функціональний стан печінки та підвищення рівня жовчних кислот у сироватці крові.

Після виключення інших причин печінкової дисфункції може бути встановлений діагноз холестатичного гепатозу вагітних [1, 2].

Диференціальна діагностика [1–3]

Під час проведення диференціальної діагностики потрібно виключити наявність хронічних захворювань печінки, алкогольної, медикаментозної чи наркотичної залежності, вірусного гепатиту (особливо, якщо наявні жовтяниця і темна сеча). За підозри на вірусний гепатит потрібно перевірити вірусну серологію, включаючи гепатит А, гепатит В, гепатит С, цитомегаловірус (ЦМВ) та вірус Епштейна–Барр (ЕБВ). Потрібно пам'ятати, що ХГВ діагностують частіше і він може спостерігатися на ранніх термінах вагітності у жінок з хронічним гепатитом С.

Дитяча жовтяниця зі свербежем в анамнезі (неінфекційна та постнеонатальна) та свербіж і/або жовтяниця, пов'язані з вживанням оральних контрацептивів, підвищують можливість генетичних причин виникнення холестази, таких, як доброякісний рецидивний внутрішньопечінковий холестаз та прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз.

Аутоімунні захворювання печінки можуть рідко спостерігатися під час вагітності, але це слід урахувати, особливо якщо в сімейному анамнезі є аутоімунні розлади. Необхідно визначити наявність антитіл до гладком'язових клітин – маркерів хронічного активного гепатиту та антимитохондріальних антитіл – для виключення первинного біліарного цирозу.

Уртикарні папули зі свербежем та бляшки вагітності (синдром PUPPP або поліморфні висипання вагітності) та папулезний дерматит вагітності мають супутні папули і бляшки, що супроводжуються свербежем. Вони рідко поєднуються з ХГВ.

Прееклампсія та гостра жирова дистрофія печінки є специфічними причинами подібних до холестатичного гепатозу змін в аналізах крові, і їх слід урахувати при диференціальній діагностиці. Ці захворювання можуть поєднуватися з холестатичним гепатозом.

Ризики для матері та плода, пов'язані з ХГВ

Незважаючи на відносно позитивний прогноз для матері, існує високий ризик перинатальних втрат за тяжкого перебігу даного захворювання. Ризики для вагітної та плода, пов'язані з ХГВ, включають передчасні пологи, дистрес плода, пригнічення новонароджених, респіраторний дистрес-синдром новонародженого та мертвонародження [6, 7, 12, 14, 19, 27, 28].

Низка досліджень демонструє статистично значущу кореляцію між підвищеним рівнем жовчних кислот і під-

вищеним рівнем АСТ та несприятливими перинатальними наслідками [26]. Згідно з результатами кількох досліджень, ризик мертвонародження/антенатальної загибелі плода виникає у жінок з рівнем жовчних кислот більше 100 мкмоль/л [7, 9, 26].

Ускладнений перебіг вагітності та пологів у жінок з ХГВ пояснюється тим, що при проходженні через плацентарний бар'єр жовчні кислоти призводять до інтоксикації плода [3, 5]. Накопичення жовчних кислот у печінці ембріона посилює виділення простагландинів і в зв'язку з цим підвищує чутливість міометрія до окситоцину. Цим пояснюється висока частота передчасних пологів – 11–13% [2, 19, 29]. Частота гіпоксії плода під час пологів зростає до 22%, а ризик його смерті у 4 рази вищий, ніж при фізіологічному перебігу вагітності. В 1–10% вагітних можлива антенатальна загибель плода [12, 28, 29].

Високі рівні жовчних кислот у жінок під час вагітності змінюють дію фосфоліпази А₂ в альвеолах немовлят, що призводить до відносної неспроможності сурфактанта і підвищенню ризику розвитку респіраторного дистрес-синдрому у новонароджених.

У той самий час, жоден з методів моніторингу стану плода не дає можливості попередити його антенатальну загибель. Зафіксовано, що антенатальна загибель плода траплялася у жінок з нормальними результатами кардіотокографії, зареєстрованими за 7 год – 5 днів до загибелі плода. Допплерівські вимірювання кровотоку у пупкової артерії за кілька годин до антенатальної загибелі плода не демонстрували суттєвих змін. Це може бути пов'язано з тим фактом, що аноксична подія, яка призводить до антенатальної загибелі плода у жінок з ХГВ, частіше є гострим випадком, а не хронічним [1].

Незважаючи на відсутність доказів щодо користі антенатального тестування плода у прогнозуванні несприятливих перинатальних результатів, слід його проводити усім вагітним з ХГВ.

Лікування ХГВ

Лікування ХГВ є складним завданням. У якості основного патогенетичного засобу при внутрішньопечінковому холестазі застосовується урсодезоксихолева кислота (УДХК) у початковій дозі 15–20 мг/кг на добу (750–1000 мг/добу) [30–34]. Зареєстровано, що УДХК зменшує свербіж та покращує функціональний стан печінки при ХГВ; однак ступінь цього покращання може бути незначним.

Не існує рандомізованих даних, які могли б засвідчити конкретну користь для плода з використанням УДХК, зокрема щодо зменшення мертвонародженості, або тяжкої перинатальної захворюваності, або підтвердження безпеки стану плода/новонародженого [1, 2, 32].

УДХК призначають по 250 мг тричі на день у легких випадках, по 500 мг тричі на день – при тяжкому холестазі (жовчні кислоти сироватки крові більше 40 мкмоль/л) і збільшують до 750 мг три-чотири рази на день залежно від симптомів та біохімічних показників сироватки крові [1, 2].

Згідно з австралійськими рекомендаціями для жінок, які не реагують на УДХК, може бути розглянута необхідність додаткового призначення рифампіцину (300 мг двічі на день) як індуктора метаболізму печінкових ферментів [1, 35]. Проте у гайдаїні Великої Британії зазначено, що призначення рифампіцину при ХГВ вивчається, а в настановах США такі рекомендації відсутні [2, 3].

На сьогодні крім традиційних препаратів для поліпшення результатів лікування широко використовують терапію супроводу. Ураховуючи порушення детоксикаційної функції печінки та наявність ендотоксикозу при ХГВ, до традиційного лікування додають ентеросорбенти (включаючи активоване

вугілля та холестираміну), які прискорюють виведення метаболітів, полегшують роботу органів детоксикації та екскреції (печінки, нирок, легенів). Повідомлялось, що у деяких ситуаціях ентеросорбенти дають змогу істотно зменшити медикаментозне навантаження і скоротити терміни одужання, поліпшити якість життя при хронічній патології. Проте ці агенти мають потенційно негативні наслідки для матерів через виснаження вітаміну К, необхідного для згортання крові. Тому вагітним може знадобитися парентеральне призначення вітаміну К.

Потрібні подальші дослідження, перш ніж можна буде зробити якісь тверді висновки щодо ефективності цих та інших засобів у вагітних із тяжким холестазом [1, 2, 36].

Антигістамінні препарати, наприклад цетиризин 10 мг один-два рази на день, за медичними показаннями можуть бути корисними для полегшення свербіжів [1, 2, 36].

Водорозчинний вітамін К 10 мг на добу перорально потрібно призначати при збільшенні протромбінового часу. Оскільки вітамін К є жиророзчинним, у жінок з порушенням всмоктування жиру – особливо непрохідністю жовчних шляхів або хворобами печінки – може виникнути дефіцит вітаміну К. Для перорального вживання для профілактики дефіциту вітаміну К при синдромах мальабсорбції водорозчинний препарат слід застосовувати у звичайній дозі 10 мг на день. Однак Британський Національний Формуляр радить уникати терапії на пізніх термінах вагітності та перед пологами через ризик гемолітичної анемії новонароджених, гіпербілірубінемії та керніктерусу [1, 2, 36, 37].

Можна рекомендувати теплі емолієнти або содові бікарбонатні ванни. Вони безпечні під час вагітності, та клінічний досвід припускає, що для деяких жінок вони можуть забезпечити незначне тимчасове полегшення свербіжів [1, 2].

На сьогодні недостатньо доказів, що доводять ефективність S-аденозилметіоніну при ХГВ ні для контролю материнських симптомів, ні для поліпшення результатів для плода. Його призначення у формі внутрішньовенної інфузії двічі на день робить неприйнятним використання S-аденозилметіоніну при ХГВ і не рекомендується [2, 33, 36, 38].

Дексаметазон не повинен бути терапією першої лінії для лікування ХГВ, також не слід використовувати його поза рандомізованими контрольованими дослідженнями без детальної консультації з жінкою. Існує три повідомлення про використання дексаметазону (10 мг перорально протягом 7 днів, а потім перерва протягом 3 днів) у 23 жінок для лікування акушерського холестазу. Результати суперечливі, деякі демонструють зменшення симптомів та покращання біохімічних показників крові.

Незначна кількість жінок, про які повідомлялося у цих дослідженнях, та загальна стурбованість несприятливими неврологічними наслідками для плода та новонароджених при повторних курсах вживання вагітною дексаметазону (використовується для дозрівання легенів плода) обмежує потенційне використання дексаметазону при ХГВ [2, 30, 36, 38].

Обстеження під час лікування

Рекомендовано:

- визначати щотижня рівні сироваткових жовчних кислот – у легких випадках, двічі на тиждень – у тяжких випадках (рівень сироваткових жовчних кислот більше 40 мкмоль/л);
- щотижня проводити біохімічні тести функції печінки – у легких випадках, двічі на тиждень – у тяжких випадках (рівень сироваткових жовчних кислот більше 40 мкмоль/л);
- виконувати дослідження коагуляції після діагностики тяжкого холестазу (рівень жовчних кислот у сироватці крові більше 40 мкмоль/л) та перед індукцією пологів (може бути подовжений ПТЧ).

Тактика щодо пологів [1, 2]

Немає високоякісних доказів несприятливих наслідків для плода/новонародженого зі значеннями рівня жовчних кислот у сироватці крові менше 40 мкмоль/л. Не потрібно радити індукцію пологів для цієї групи жінок. Міжнародні гайдлайни рекомендують розглянути можливість індукції пологів на 38-у тиждні вагітності, якщо рівні жовчних кислот у сироватці крові та печінкові маркери залишаються високими (рівень жовчних кислот більше 40 мкмоль/л або АЛТ – більше 200 од./л).

Слід подумати про більш ранні пологи (після 37 тиж вагітності), якщо рівень жовчних кислот у сироватці крові залишається вищий за 100 мкмоль/л.

Вагітним з ХГВ рекомендований постійний електронний моніторинг плода під час пологів.

Коагулограма рекомендована для перевірки ПТЧ при тяжкому холестази (рівень жовчних кислот сироватки крові більше 40 мкмоль/л).

Рекомендоване активне ведення третього періоду пологів (підвищений ризик післяпологових кровотеч, що виникає вторинно до мальабсорбції вітаміну К).

Післяпологовий менеджмент [1, 2]

- Свербіж зазвичай зникає через 1–2 дні після пологів
- Жовтяниця зазвичай проходить протягом першого тижня після пологів
- Концентрація жовчних кислот у сироватці крові повинна нормалізуватися протягом першого тижня після пологів
- Необхідно виключити хронічне захворювання печінки, якщо біохімічні відхилення зберігаються понад 6 тиж після пологів.

Консультації [1, 2]

- Ризик рецидивів ХГВ при наступній вагітності становить від 40% до 60%
- Довготривалих наслідків для матері чи дитини немає
- Жінки–члени сім'ї (сестра, донька) вагітних, що перенесли ХГВ, також мають підвищений ризик холестатичного гепатозу під час вагітності.

Подальше спостереження [1, 2]

Рекомендовано:

- Огляд терапевта через 1 міс після пологів для перевірки рівня жовчних кислот та функції печінки
- Огляд терапевта через 6 тиж після пологів, якщо будь-які біохімічні відхилення зберігаються.

Майбутні дослідження

Є багато сфер, які потребують подальшого вивчення, зокрема:

- патофізіологія акушерського холестазу;
- механізм загибелі плода;
- покращення виявлення вагітних із ризиком антенатальної загибелі плода при ХГВ;
- роль УДХК, її профіль безпеки та чи зменшує її застосування ризик антенатальної загибелі плода;
- медикаментозна терапія ХГВ.

Необхідні добре організовані рандомізовані контрольовані дослідження доступних методів лікування та розроблення схем спостереження за плодом при ХГВ.

ВИСНОВКИ

Холестатичний гепатоз вагітних є найпоширенішим вагітність-асоційованим захворюванням печінки, що уражує від 0,2% до 2% жінок. Діагноз ґрунтується на скаргах вагітної на свербіж та характерних лабораторних даних – підвищених концентрації жовчних кислот і рівнів лужної фосфа-

тази. Ризики для вагітної та плода, пов'язані з акушерським холестазом, включають передчасні пологи, дистрес плода, пригнічення новонароджених, респіраторний дистрес-синдром новонародженого та мертвонародження.

Ризик мертвонародження виникає у жінок з рівнем жовчних кислот більше 100 мкмоль/л. Терапія урсодезок-

сихолевою кислотою зменшує материнські симптоми, але не доведено, що ця терапія зменшує ризики для плода. Жінки з діагнозом «Холестатичний гепатоз вагітних» під час вагітності мають високі ризики рецидиву під час наступних вагітностей та розвитку гепатобіліарних захворювань у подальшому житті.

Сведения об авторах

Бенюк Светлана Васильевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33. E-mail: ag3nmu@gmail.com
ORCID ID 0000-0003-4273-3934

Ковалюк Татьяна Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33. E-mail: ag3nmu@gmail.com
ORCID ID 0000-0001-9339-881X

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. South Australian Perinatal practice guidelines «Obstetric cholestasis» (2016).
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2011). Obstetric Cholestasis. Green top Guidelines Guideline No. 43, April. RCOG: London.
3. A.M. Wood, E.G. Livingston, B.L. Hughes, J.A. Kuller (2018) Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Review of Diagnosis and Management. Obs. and gyn. survey. 73 (2): 103-109.
4. Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC et al. (2002). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an intriguing pregnancy-specific disorder. J. Soc. Gynecol. Investig. 9:10–14.
5. Puhl T, Beuers U. (2007). Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Orphan et J. Rare Dis. 2: 26.
6. Zecca E. (2006). Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. Pediatrics. 117: 1669–1672.
7. M.J. Bicocca et al. (2018). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 231:180–187.
8. PauliMagnus C, Meier PJ, Stieger B. (2010). Genetic determinants of drug induced cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. Semin. Liver Dis. 30; 2: 147–159.
9. Palmer DG, Eads J. Obstetric cholestasis of pregnancy: A critical review. J Perinat Neonat Nurs 2000; 14: 39-52.
10. Williamson C, Girling J. (2011). Obstetric cholestasis. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, Crowther C, Robson SC editors. High risk pregnancy. Fourth ed. Philadelphia: Elsevier; p. 843-846.
11. Geenes V, Williamson C. (2009). Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol 15: 2049-66.
12. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, et al. (2004). Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. BJOG; 111: 676-81.
13. Martineau M, Raker C, Powrie R, Williamson C. (2014). Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol; 176: 80-85.
14. Wikström Shemer C, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. (2013). Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. BJOG 2013; 120: 717-23.
15. Paternoster DM, Fabris F, Palù G, Santarossa C, Braccianti R, et al. (2002). Intrahepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection. Acta Obs Gyn Scan; 81: 99-103.
16. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S (2000). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. J. Hepatol. 33:1012–1021.
17. Reyes H, Sjoval J. (2003). Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Ann. Med. 32;2: 94–106.
18. Reyes H. (2008). Sex hormones and bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Hepatology 2008; 47: 376-79.
19. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Knight M, Williamson C (2014). Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse outcomes: a prospective population-based case-control study Hepatology vol/is/59/4(1482-91).
20. Walker IAL, Nelson-Piercy C, Williamson C. (2002). Role of bile acid measurement in pregnancy. Anals Clin Biochem; 39: 105-14.
21. Nichols AA. (2005). Cholestasis of pregnancy: a review of the evidence. J. Perinat. Neonatal. Nurs. 19: 217–225.
22. Fagan EA. (2002). Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clin Liver Dis. 3: 603–632.
23. Ovidia C, Seed P et al (2019). Association of adverse perinatal outcome on intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers. The Lancet, 393, 10174, 899-909. Last accessed at [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31877-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31877-4/fulltext) April 2019.
24. Huy A. Tran (2006). Biochemical tests in pregnancy Australian Prescriber Volume 20 No4.
25. Egan N, A Bartels et al (2012). Reference standard for serum bile acids in pregnancy BJOG; 119:493-498.
26. Juusela AL, Cordero L, Gimovsky M, Nazir M. (2019). Correlation of bile acids and aspartate-aminotransferase with outcomes in cholestasis of pregnancy. J Neonatal Perinatal Med. 2019 Nov 23. doi: 10.3233/NPM-190276.
27. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. (2014). Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-control study. Hepatology; 59:1482-91.
28. Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerpi M, et al. (2008). Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Perinatol; 25:341–5.
29. Saleh MM, Abdo KR. (2007). Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey. BJOG 114: 99-103.
30. Glantz A, Marschall H-U, Lammert F, Matteson L-A. (2005). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005; 42: 1399-1405.
31. Egan A. K.D. B. C. J. J. O., Bartels A, O'Donoghue K. Reference standard for serum bile acids in pregnancy. BJOG 2012; 119: 493-8.
32. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG, on behalf of the PITCH study consortium. (2012). Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semi factorial randomised clinical trial. BMJ; 344: e3799.
33. Nicastrì PL, Diaferia A, Tartagni M, Loizzi P Fanelli M. (1998). A randomised placebo controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Br J Obst Gynaecol 1998; 105: 1205-07.
34. Jenkins JK, Boothby LA. (2002). Treatment of itching associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Ann Pharmacother; 36:1462–5.
35. Geenes V, Chambers J, Khurana R, Wikström Shemer E, Sia W, Mandair D et al. (2015). Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol; 189:59-63.
36. Gurung V, Stokes M, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. (2013). Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD000493. DOI: 10.1002/14651858.CD000493.pub2. Available from URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000493.pub2/pdf/standard>
37. British Medical Association, Pharmaceutical Society of Great Britain. (2010). Vitamin K. British National Formulary. London: British Medical Association, Pharmaceutical Society of Great Britain.
38. Arrese M, Reyes H. (2005). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A past and present riddle. Annals of Hepatol 5: 202-5.

Статья поступила в редакцию 22.09.2020

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(одна або декілька правильних відповідей)

1. До факторів ризику розвитку холестатичного гепатозу вагітних (ХГВ) належить усе перераховане, окрім:

- Багатоплідної вагітності
- Першої вагітності
- Вагітності внаслідок застосування ДРТ
- Супутнього гепатиту С
- ХГВ під час попередньої вагітності.

2. Характерним клінічним симптомом ХГВ є:

- Жовтяниця склер
- Дратівливість
- Підвищений апетит
- Генералізований свербіж
- блювання.

3. ХГВ, як правило, маніфестує:

- У I триместрі вагітності
- У 18–20 тиж вагітності
- У 28–30 тиж вагітності
- У 37 тиж вагітності
- Перед пологами.

4. «Золотим стандартом» діагностики холестатичного гепатозу вагітних є:

- Визначення рівня трансаміназ у крові
- Визначення рівня жовчних кислот у крові
- Визначення рівня білірубину у крові
- Визначення рівня холестерину у крові
- Не існує єдиного діагностичного тесту на ХГВ.

5. Критерієм тяжкого перебігу ХГВ є:

- Рівень жовчних кислот у крові більше 10 мкмоль/л
- Рівень жовчних кислот у крові більше 40 мкмоль/л
- Рівень жовчних кислот у крові більше 100 мкмоль/л
- Рівень трансаміназ у крові більше 40 од./л
- Генералізований свербіж незалежно від біохімічних параметрів.

6. Диференціальна діагностика ХГВ не проводиться з:

- Цитомегаловірусною інфекцією
- Гострим гастритом
- Хронічною алкогольною інтоксикацією
- Синдромом PUPPP або поліморфними висипаннями вагітності
- Преєклампсією.

7. У вагітних з ХГВ високий ризик розвитку:

- Передчасних пологів
- Преєклампсії
- Гострої жирової дистрофії печінки
- Переношеної вагітності
- Анорексії.

8. До фетальних/неонатальних ризиків у вагітних з ХГВ не належить:

- Дистрес плода
- Водянка плода
- Антенатальна загибель плода
- Мертвонародження
- Респіраторний дистрес новонародженого.

9. Найкращим методом моніторингу стану плода, що дозволяє прогнозувати антенатальну загибель плода у жінок з ХГВ, є:

- Кардіотокографія
- Допплер-дослідження кровотоку в артерії пуповини
- Рутинна аускультация серцебиття плода
- Тест рухів плода
- Немає методів моніторингу стану плода, що дозволяють прогнозувати антенатальну загибель плода у жінок з ХГВ.

10. Основним патогенетичним медикаментозним засобом у терапії ХГВ є:

- Водорозчинний вітамін К
- S-аденозилметіонін
- Урсодезоксихолева кислота
- Дексаметазон
- Рифампіцин.

Журнал сертифікований для проведення неперервного професійного послєдипломного навчання лікарів

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 послєдипломного образования имени П.Л. Шупика.

Перебіг вагітності після грипу, перенесеного у I триместрі

В.В. Камінський, О.І. Жданович, Т.В. Коломійченко, А.Д. Деркач

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

Кінцевою точкою негативного впливу несприятливих процесів в організмі матері при захворюванні на грип є формування фетоплацентарної недостатності, основа якої – порушення матково-плацентарного кровотоку.

Мета дослідження: вивчення особливостей перебігу вагітності, стану плода і новонародженого після грипу, перенесеного у I триместрі вагітності.

Матеріали та методи. Обстежено 120 жінок, що перехворіли на грип у I триместрі вагітності, з яких у 68 (56,7%) спостерігались ознаки фетоплацентарної дисфункції. Усіх вагітних розподілено на 2 групи: основну групу – 68 пацієнток з фетоплацентарною дисфункцією, групу порівняння – 52 вагітні без ознак фетоплацентарної недостатності.

Результати. В основній групі у 3 рази частіше, ніж у жінок без проявів фетоплацентарної недостатності (42,6% проти 15,4%; $p < 0,05$), відзначено тяжкий перебіг грипу, що супроводжувався більш високою частотою клінічних проявів, зокрема, майже у всіх пацієнток (95,6% проти 67,3%; $p < 0,05$) температура тіла підвищувалась до 38 °C і більше та у 61,7% жінок трималась протягом 4–6 діб (проти 11,5%; $p < 0,05$). Серед ускладнень грипу найчастіше відзначали бронхіт (25,0% проти 9,3%; $p < 0,05$), пневмонію (17,6% проти 5,7%; $p < 0,05$), гайморити та фронтити (17,6% проти 7,7%; $p < 0,05$). Загрозу переривання вагітності виявлено у 57,4% випадків, загрозу передчасних пологів – у 39,7% жінок. Найчастіше плацентарна дисфункція асоціювалась з дистресом плода (76,5% проти 13,5%; $p < 0,05$) та затримкою його росту (54,4% проти 3,8%; $p < 0,05$). У 32,4% проти 13,5% жінок діагностовано преєклампсію ($p < 0,05$). Відзначено суттєво вищу частоту як багатоводдя (17,6%), так і маловоддя (10,3%).

Шляхом кесарева розтину в основній групі розроджено 35,3% жінок проти 15,4% – у групі порівняння ($p < 0,05$). Передчасними були пологи у 17,6% жінок проти 7,7% ($p < 0,05$). Відзначали передчасний вилит навколоплідних вод (17,6%) та патологічну крововтрату під час пологів (16,2%), дистрес плода під час пологів (48,5% проти 9,6%; $p < 0,05$). Плацентарна дисфункція у матері, дистрес плода, недоношеність (17,6%) та гіпотрофія (22,1%) зумовили високу частоту асфіксії при народженні (46,5% проти 19,2%; $p < 0,05$). У половини (51,5%) дітей діагностували дизадаптаційні синдроми, найчастішими серед яких були неврологічні порушення (32,4% проти 11,5%; $p < 0,05$) та дихальні розлади (27,9% проти 7,7%; $p < 0,05$).

Заключення. Перенесений у ранніх термінах вагітності грип з тяжким перебігом та високою частотою ускладнень асоціюється з високою частотою фетоплацентарної дисфункції та інших акушерських і перинатальних ускладнень. Це потребує більш детального дослідження для визначення факторів ризику та розроблення тактики ведення такої категорії вагітних.

Ключові слова: вагітність, грип, фетоплацентарна дисфункція, акушерські і перинатальні ускладнення, новонароджений.

Pregnancy after influenza in the first trimester

V.V. Kaminskyi, O.I. Zhdanovich, T.V. Kolomyichenko, A.D. Derkach

The endpoint of the negative impact of adverse processes in the mother's body with influenza is the formation of placental insufficiency, the basis of which is a violation of the uteroplacental blood flow.

The objective: to study the features of the course of pregnancy, the state of the fetus and the newborn after the influenza in the first trimester of pregnancy.

Materials and methods. 120 women who had the influenza in the first trimester of pregnancy were examined. In 68 (56.7%) pregnant women signs of feto-placental dysfunction were observed, 2 groups were distinguished: the main group - 68 patients with feto-placental dysfunction, the comparison group - 52 pregnant women without signs of feto-placental insufficiency.

Results. 3 times more often than women without manifestations of placental insufficiency (42.6% versus 15.4%; $p < 0.05$) a severe course of influenza was observed, it accompanied by a high frequency of clinical manifestations, including in almost all patients (95.6% versus 67.3%; $p < 0.05$), body temperature rose to 38 °C and higher, and in 61.7% of women it stayed for 4–6 days (versus 11.5%; $p < 0.05$). Among the complications of influenza: bronchitis (25.0% versus 9.3%; $p < 0.05$), pneumonia (17.6% versus 5.7%; $p < 0.05$), sinusitis (17.6% versus 7.7%; $p < 0.05$). The threat of abortion was noted in 57.4% of cases, the threat of preterm birth was observed in 39.7% of women. Most often, placental dysfunction was associated with fetal distress (76.5% versus 13.5%; $p < 0.05$) and growth retardation (54.4% versus 3.8%; $p < 0.05$). 32.4% versus 13.5% of women had preeclampsia ($p < 0.05$). The frequency of both polyhydramnios (17.6%) and low water (10.3%) is significantly higher.

By cesarean section, 35.3% women were delivered (versus 15.4%, $p < 0.05$). Delivery was preterm in 17.6% of women versus 7.7% ($p < 0.05$). Premature discharge of amniotic fluid (17.6%) and pathological blood loss during childbirth (16.2%), fetal distress during childbirth (48.5% versus 9.6%; $p < 0.05$) were noted. Maternal placental dysfunction, fetal distress, prematurity (17.6%) and malnutrition (22.1%) led to a high incidence of birth asphyxia (46.5% versus 19.2%, $p < 0.05$). Half (51.5%) of children had disadaptation syndromes, most often neurological disorders (32.4% versus 11.5%; $p < 0.05$) and respiratory disorders (27.9% versus 7.7%; $p < 0.05$).

Conclusion. Influenza in early pregnancy with a severe course and a high frequency of complications is associated with a high frequency of feto-placental dysfunction and other obstetric and perinatal complications, which requires a more detailed study to determine risk factors and develop tactics for managing this category of pregnant women.

Keywords: pregnancy, influenza, feto-placental dysfunction, obstetric and perinatal complications, newborn.

Течение беременности после гриппа, перенесенного в I триместре

В.В. Каминский, А.И. Жданович, Т.В. Коломийченко, А.Д. Деркач

Конечной точкой негативного влияния неблагоприятных процессов в организме матери при заболевании гриппом является формирование фетоплацентарной недостаточности, основа которой – нарушение маточно-плацентарного кровотока.

Цель исследования: изучение особенностей течения беременности, состояния плода и новорожденного после гриппа, перенесенного в I триместре беременности.

Материалы и методы. Обследованы 120 женщин, переболевших гриппом в I триместре беременности, из которых у 68 (56,7%) наблюдались признаки фетоплацентарной дисфункции. Все беременные разделены на 2 группы: основную группу – 68 пациенток с фетоплацентарной дисфункцией, группу сравнения – 52 беременные без признаков фетоплацентарной недостаточности.

Результати. В основній групі в 3 рази частіше, ніж у жінок без проявів фетоплацентарної недостатності (42,6% проти 15,4%; $p < 0,05$), відзначено тяжке перебіг грипу, супроводжуване високою частотою клінічних проявів, в тому числі майже у всіх пацієнток (95,6% проти 67,3%; $p < 0,05$) температура тіла підвищувалася до 38°C і вище і у 61,7% жінок трималася впродовж 4–6 днів (проти 11,5%; $p < 0,05$). Серед ускладнень грипу частіше за все відзначали бронхіт (25,0% проти 9,3%; $p < 0,05$), пневмонію (17,6% проти 5,7%; $p < 0,05$), гайморити та фронтити (17,6% проти 7,7%; $p < 0,05$). Угрозу преривання вагітності виявляли в 57,4% випадків, загрозу преждевременних родов – у 39,7% жінок. Частіше за все плацентарна дисфункція асоціювалася з дистресом плода (76,5% проти 13,5%; $p < 0,05$) і затримкою його росту (54,4% проти 3,8%; $p < 0,05$). У 32,4% проти 13,5% жінок діагностували преєклампсію ($p < 0,05$). Відзначено суттєво вищу частоту багатодітності (17,6%), так і маловоддя (10,3%).

Під час кесарева розтину в основній групі родорозрешені 35,3% жінок проти 15,4% – в групі порівняння ($p < 0,05$). Преждевременними були роди у 17,6% жінок проти 7,7% ($p < 0,05$). Відзначали преждевременне відтокання вод (17,6%) і патологічну кровопотерю в родах (16,2%), дистрес плода в родах (48,5% проти 9,6%; $p < 0,05$). Плацентарна дисфункція у матері, дистрес плода, недоношеність (17,6%) і гіпотрофія (22,1%) обумовили високу частоту асфіксії при народженні (46,5% проти 19,2%; $p < 0,05$). У половині (51,5%) дітей діагностували дисадаптаційні синдроми, частіше за все неврологічні порушення (32,4% проти 11,5%; $p < 0,05$) і дихальні розлади (27,9% проти 7,7%; $p < 0,05$).

Висновки. Перебіг грипу на ранніх стадіях вагітності з тяжким перебігом та високою частотою ускладнень асоціюється з високою частотою фетоплацентарної дисфункції та інших акушерських та перинатальних ускладнень. Це потребує більш детального дослідження для визначення факторів ризику та розробки тактики ведення такої категорії вагітних.

Ключові слова: вагітність, грип, фетоплацентарна дисфункція, акушерські та перинатальні ускладнення, новонароджений.

Грип відносять до найбільш поширених інфекційних захворювань, які щорічно уражують всі групи населення по всьому світу. При цьому є такі контингенти осіб, що, по-перше, особливо сприйнятливі до вірусу грипу, а по-друге, його наслідки мають більш значущий характер, зокрема це стосується вагітних [11, 12].

Спостереження за вагітними під час пандемій та сезонного грипу засвідчили, що вони більш схильні до розвитку захворювання, ніж інші групи населення. Грип у вагітних спричинює тяжкі ускладнення аж до летального результату [10]. При пандемії грипу 1918 р., за даними одного з госпіталів США, серед 1350 вагітних, які захворіли на грип, смертність становила 27% [2].

Грип у вагітних окрім медичної має й соціальну та демографічну значущість, оскільки негативно впливає як на дану вагітність, так і подальшу репродуктивну функцію жінки, зумовлює порушення розвитку плода і стану новонароджених. За даними літератури, у І триместрі вірус грипу згубно діє на плід, спричинюючи переривання вагітності або вади розвитку плода. У пізніших термінах гестаційного періоду може розвиватися фетоплацентарна недостатність, і як наслідок – затримка росту плода, його дистрес, преєклампсія, маловоддя, високий ризик невиношування вагітності [1, 5, 7].

Загальновідомо, що фізіологічна імуносупресія при вагітності, яка захищає плід від пошкодження імунною системою матері, знижує здатність організму жінки протистояти інфекціям [8].

Хоча під час аналізу наслідків пандемії у 2009 р. встановлено підвищений ризик материнської та плодової смертності, було дуже мало переконливих описів вертикальної передачі вірусу грипу через плаценту [4, 6]. Тобто негативні наслідки для плода під час вагітності, найбільш імовірно, пов'язані з непрямим впливом експресії запалення цитокінів у матері та дисрегуляцією гормонів, що забезпечують нормальний процес гестації, і, як наслідок, розвиваються циркуляторні розлади, гіпоксичні стани плода і новонародженого [9].

Кінцевою точкою негативного впливу несприятливих процесів в організмі матері при захворюванні на грип є формування фетоплацентарної недостатності, основа якої – порушення матково-плацентарного кровотоку [3].

Мета дослідження: вивчення особливостей перебігу вагітності, стану плода і новонародженого після грипу, перенесеного у І триместрі вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Комплексно обстежено 120 жінок, що перехворіли на грип у І триместрі вагітності (жінок, у яких стався викидень на тлі грипу, не включали у дослідження). У 102 вагітних грип був підтверджений експрес-тестами або лабораторно, у 18 діагноз

встановлювали клінічно. Для підтвердження використовували експрес-тести (у 63 випадках), імуноферментний аналіз (у 15 випадках), ПЛР (у 24 випадках).

До контрольної групи увійшли 50 жінок, вагітність яких не була ускладнена грипом чи ГРВІ.

Подальше спостереження (проспективне дослідження) встановило, що у 68 (56,7%) спостерігались ознаки фетоплацентарної дисфункції у різних термінах вагітності. Для подальшого аналізу жінки були розподілені на 2 групи: основна – 68 пацієнток з фетоплацентарною дисфункцією, група порівняння – 52 вагітні без ознак фетоплацентарної недостатності.

У 25 пацієнток основної групи і 10 – групи порівняння грип за клінічними ознаками або результатами експрес-тестів діагностували у терміні до 8 тиж гестації, у 43 та 52 пацієнток відповідно – з 8-го до 13-го тижня.

Усі дані оброблені статистичними методами, прийнятими у біології і медицині. Категоріальні змінні представлені як абсолютне число випадків у групі та частота у відсотках – n (%). Тестування відмінностей між незалежними вибірками здійснювали за допомогою точного критерію Фішера. При проведенні статистичного аналізу розраховували рівень значущості (p), критичним вважали рівень 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Захворювання на грип у всіх пацієнток мало типовий клінічний перебіг. У всіх випадках початок хвороби був раптовою з швидким наростанням симптомів, з катаральними та інтоксикаційними проявами. Тяжкий перебіг грипу спостерігали в основній групі майже у 3 рази частіше, ніж у групі порівняння (42,6% проти 15,4%; $p < 0,05$). Лихоманка (температура тіла вище 38°C) спостерігалась практично у всіх пацієнток, які пізніше мали ознаки плацентарної недостатності, та у більшості жінок групи порівняння (95,6% проти 67,8% відповідно; $p < 0,05$). При цьому у 61,7% жінок основної групи висока температура тіла трималась 4–6 днів, тоді як у групі порівняння таких було лише 11,5% ($p < 0,05$). Достовірно вищою була і частота інших клінічних проявів грипу, серед яких найчастішим був головний біль (82,4% проти 65,4%; $p < 0,05$), артралгії та міалгії (63,2% проти 48,1%; $p < 0,05$). У 2,5 рази частіше відзначали утруднення дихання (57,4% проти 23,1%; $p < 0,05$), майже у 3 рази – геморагічні прояви (носові кровотечі, геморагічні висипи), більш ніж у 2 рази – диспептичні розлади (нудота, блювання, діарея).

Тяжкий перебіг грипу супроводжувався ускладненнями, серед яких найчастіше відзначали бронхіт (25,0% в основній групі проти 9,3% у групі порівняння; $p < 0,05$). Спостерігалась висока частота такого тяжкого ускладнення, як пневмонія

Перебіг вагітності в обстежених жінок

Показник	Група обстежених					
	Основна, n=68		Порівняння, n=52		Контрольна, n=50	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Ранній гестоз	8	11,8	3	5,8	4	8,0
Загроза переривання вагітності	39	57,4*#	8	15,4	5	10,0
Анемія	20	29,4	10	19,2	28	14,0
Загроза передчасних пологів	27	39,7*#	5	9,6	3	6,0
Дистрес плода	52	76,5*#	7	13,5	4	8,0
ЗРП	37	54,4*#	2	3,8	2	4,0
Преeklampсія:	22	32,4*#	7	13,5*	2	4,0
- помірна	16	23,5*#	6	11,5	2	4,0
- тяжка	6	8,8*#	1	1,9	-	-
Маловоддя	7	10,3*#	1	1,9	1	2,0
Багатоводдя	12	17,6*#	3	5,8	2	4,0

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

(17,6 проти 5,7%; p<0,05). З такою самою частотою в основній групі діагностували гайморити та фронтити (17,6% проти 7,7%; p<0,05). Привертає на себе увагу той факт, що у 6 (8,8%) вагітних основної групи та в 1 (1,9%) жінки групи порівняння виявляли ультразвукові ознаки міокардиту (p<0,05).

Плацентарна дисфункція у жінок, що перехворіли на грип у ранніх термінах гестації, зумовила суттєво вищу частоту й інших ускладнень як першої, так і другої половини вагітності, окрім раннього гестозу та анемії вагітних (табл. 1).

Так, загроза переривання вагітності виявлена більш ніж у половині (57,4%) випадків, загроза передчасних пологів – у 39,7% жінок. Найчастіше плацентарна дисфункція асоціювалась з дистресом плода (76,5% проти 13,5% та 8,0% у групі порівняння і контролю відповідно; p<0,05) та затримкою його росту (54,4% проти 3,8% та 4,0% відповідно; p<0,05). У третині (32,4%) жінок основної групи та 13,5% – групи порівняння діагностовано преeklampсію (проти 4,0% у контрольній групі; p<0,05 в обох випадках). Причому тяжкий перебіг

преeklampсії не відзначено у контролі, а у жінок після перенесеного грипу спостерігався у 8,8% та 1,9% відповідно при плацентарній дисфункції і без (p<0,05). Спостерігалася суттєво вища частота як багатоводдя (17,6%), так і маловоддя (10,3%).

У жінок з плацентарною недостатністю після грипу у I триместрі пологи проходили з ускладненнями і проводили їх відповідно до акушерської ситуації (табл. 2).

Висока частота ускладнень вагітності зумовила розродження шляхом кесарева розтину більш ніж у третини пацієнток цієї групи (35,3% проти 15,4% та 12,0% відповідно у групі порівняння та контрольній групі; p<0,05). Передчасними були пологи у 17,6% жінок (7,7% та 4,0% відповідно; p<0,05). Відзначали також передчасний вилив навколоплідних вод (17,6%) та патологічну крововтрату (> 0,5% маси тіла) під час пологів (16,2%). Майже у половині випадків спостерігався дистрес плода під час пологів (48,5% проти 9,6% та 8,0% відповідно у групі порівняння та контрольній групі; p<0,05).

Таблиця 2

Перебіг пологів в обстежених жінок

Показник	Група обстежених					
	Основна, n=68		Порівняння, n=52		Контрольна, n=50	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Кесарів розтин	24	35,3*#	8	15,4	6	12,0
Передчасні пологи	12	17,6*#	4	7,7	2	4,0
Передчасний вилив навколоплідних вод	14	20,6*	6	11,5	3	6,0
Тривалість безводного проміжку більше 8 год	8	11,8	3	5,8	2	4,0
Патологічний преліментарний період	12	17,6#	4	7,7	4	8,0
Слабкість пологової діяльності	8	11,8	4	7,7	3	6,0
Швидкі (стрімкі) пологи	7	10,3	3	5,8	2	4,0
Дистрес плода у пологах	33	48,5*#	5	9,6	4	8,0
Патологічна крововтрата	11	16,2*#	2	3,8	1	2,0

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

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ



Розподіл дітей по групах за станом при народженні, %

Всі обстежені жінки народили живих дітей, проте у матерів з плацентарною дисфункцією частіше виявляли порушення стану новонароджених. Так, асфіксія при народженні (рисунок) відзначена майже у половині (45,6%) дітей від матерів основної групи (проти 19,2% та 8,0% дітей від матерів групи порівняння та контрольної групи, $p < 0,05$), причому тяжку асфіксію діагностували у 2 рази частіше відносно дітей жінок групи порівняння.

Недоношеними були 17,6% новонароджених основної групи проти 3,8% та 2,0% дітей групи порівняння та контролю ($p < 0,05$), гіпотрофію діагностовано у 22,1% проти 5,8% та 6,0% відповідно ($p < 0,05$), втрату маси тіла більше 10% відзначали у 20,6% проти 3,8% та 2,0% відповідно ($p < 0,05$). У половині (51,5%) дітей від матерів основної групи спостерігались різні дизадаптаційні синдроми, найчастішими серед яких були неврологічні порушення (32,4% проти 11,5% та 6,0%; $p < 0,05$) та дихальні розлади (27,9% проти 7,7% та 2,0% відповідно; $p < 0,05$), що у 3 (4,4%) дітей було зумовлено вродженою пневмонією, яка виникла на тлі загострення хронічної інфекційної патології у матері.

ВИСНОВКИ

У 56,7% жінок, що перехворіли на грип у I триместрі вагітності, у подальшому спостерігаються ознаки фетоплацентарної дисфункції.

У 3 рази частіше, ніж у жінок без проявів фетоплацентарної недостатності (42,6% проти 15,4%; $p < 0,05$), відзначали тяжкий перебіг грипу, що супроводжується більш високою частотою клінічних проявів (температура тіла – до 38 °C і вище і у 61,7% жінок трималася протягом 4–6 діб, що може бути фактором виникнення фетоплацентарної недостатності). Тяжкий перебіг грипу супроводжується ускладненнями, серед яких найчастіше діагностували бронхіт (25,0%), пневмонію (17,6%), гайморити та фронтити (17,6%).

Плацентарна дисфункція зумовлює суттєво вищу частоту й інших ускладнень вагітності. Так, загрозу переривання вагітності виявляли більш ніж у половині (57,4%) випадків, загрозу передчасних пологів – у 39,7% жінок. Найчастіше плацентарна дисфункція асоціюється з дистресом

плода (76,5%) та затримкою його росту (54,4%). У третині (32,4%) жінок діагностували прееклампсію (у 8,8% – тяжкий перебіг).

Висока частота ускладнень вагітності зумовлює розродження шляхом кесарева розтину більш ніж у третині пацієнток (35,3%). Передчасні пологи спостерігалися у 17,6% жінок, передчасний вилив навколоплідних вод – у 17,6%, патологічна крововтрата під час пологів – у 16,2% пацієнток. Майже у половині випадків виявляли дистрес плода під час пологів (48,5%).

Плацентарна дисфункція у матері, дистрес плода, недоношеність (17,6%) та гіпотрофія (22,1%) зумовлюють високу частоту асфіксій при народженні (46,5%). У половині (51,5%) дітей спостерігаються дизадаптаційні синдроми, найчастіші серед яких – неврологічні порушення (32,4%) та дихальні розлади (27,9%), що у 4,4% дітей зумовлені вродженою пневмонією.

Отже, перенесений у ранніх термінах вагітності грип з тяжким перебігом та високою частотою ускладнень асоціюється з високою частотою фетоплацентарної дисфункції та інших акушерських і перинатальних ускладнень, що потребує більш детального дослідження.

Перспективи подальших досліджень. Визначення факторів ризику фетоплацентарної дисфункції та інших акушерських і перинатальних ускладнень та розроблення тактики ведення вагітних після грипу, перенесеного у ранніх термінах.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

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

Сведения об авторах

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

ORCID ID 0000-0002-5369-5817.

Коломийченко Татьяна Васильевна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16; тел.: (067) 954-48-63.

E-mail: tanyakolom@gmail.com

ORCID ID 0000-0003-1131-3611.

Жданович Алексей Игоревич – Кафедра неонатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01135, г. Киев, ул. Черновола Вячеслава, 28, корп.15

ORCID ID 0000 0001 6031 8852

Деркач Андрей Дмитриевич – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16

ORCID ID 0000-0002-8245-051X

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Fell D.B., Platt R.W., Lanes A. et al. Fetal death and preterm birth associated with maternal influenza vaccination: systematic review. *BJOG*. 2015 122(1):17-26. doi: 10.1111/1471-0528.12977.
2. Harris J.W. 1919. Influenza Occurring in Pregnant Women: A Statistical Study of Thirteen Hundred and Fifty Cases. *Journal of the American Medical Association*. 72(14):978-980. <http://hdl.handle.net/2027/spo.5850flu.0016.585>
3. Киселёв О.И. Итоги пандемии гриппа 2009/11: Беременность, иммуносупрессия, грипп и плацентарная экспрессия эндогенных ретровирусов. – СПб, 2014. – С. 311–320.
4. Komine-Aizawa S., Suzaki A., Trinh Q.D. et al. H1N1/09 influenza A virus infection of immortalized first trimester human trophoblast cell lines. *Am J Reprod Immunol*. (2012) 68 :226–32. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2012.01172.x>
5. Littauer E.Q., Esser E.S., Antao O.Q. et al. H1N1 influenza virus infection results in adverse pregnancy outcomes by disrupting tissue-specific hormonal regulation. *PLoS Pathog*. 2017 13(11):e1006757. doi: 10.1371/journal.ppat.1006757.
6. Meijer W.J., Wensing A.M., Bruinse H.W., Nikkels P.G. High rate of chronic villitis in placentas of pregnancies complicated by influenza A/H1N1 infection. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2014 :768380. <https://doi.org/10.1155/2014/768380>
7. Mertz D., Lo C.K., Lytvyn L., Ortiz J.R., Loeb M. Pregnancy as a risk factor for severe influenza infection: an individual participant data meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019 19(1):683. doi: 10.1186/s12879-019-4318-3.
8. Raj R.S., Bonney E.A., Philippe M. Influenza, immune system, and pregnancy. *Reprod Sci*. 2014;21(12):1434–1451. doi:10.1177/1933719114537720.
9. Шпак І.В. Вплив гриппозної інфекції у вагітних на стан матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку // Світ медицини та біології. – 2013. – № 3. – С. 141–144.
10. Ткаченко Р.О., Камінський В.В., Хоменко О.Ю., Камінський А.В. Лікування вагітних з тяжким перебігом ГРВІ. Методичні рекомендації. – Київ, 2016. – 28 с.
11. WHO launches new global influenza strategy. 11 March 2019, News release, Geneva. <https://www.who.int/news-room/detail/11-03-2019-who-launches-new-global-influenza-strategy>
12. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record*, 2012, vol. 87, 21 [full issue]. *Wkly Epidemiol Rec* 2012; 87: 201–216.

Статья поступила в редакцию 08.05.2020

Морфологічні особливості системи мати–плацента–плід на фоні інфекцій, що передаються статевим шляхом

О.І. Кротік

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

Мета дослідження: виявлення та оцінювання морфологічного субстрату плацентарних порушень при уrogenітальних інфекціях у жінок зі спонтанними абортми та викиднем, який не відбувся, а також у жінок із діагнозом «Інфекції, що передаються статевим шляхом» (ПІСШ), які народили у строк.

Матеріали та методи. Було проведене морфологічне дослідження зразків від 80 жінок репродуктивного віку. Пацієнтки були розподілені на 4 групи. На першому етапі були виконані гістологічне та імунофлюоресцентне дослідження абортусів у двох групах жінок зі спонтанними абортми та викиднем, що не відбувся. До I групи включено 20 пацієнток із уrogenітальними інфекціями, до II групи – 20 неінфікованих жінок.

Другий етап передбачав органометричне та гістостереометричне дослідження плацент від жінок, що народили у строк. До III групи дослідження увійшли жінки (n=20) з діагнозом ПІСШ без диференціювання форм інфекційного процесу, які народили у строк; до IV групи – жінки (n=20), які не були інфіковані і також народили у строк.

Результати. Морфологічне дослідження абортусів у інфікованих пацієнток встановило, що при уrogenітальних інфекціях характерними є виражені запальні зміни у формі децидуїту (9 зразків – 45%); хоріоніту (5 зразків – 25%) та синцитіального ендометриту (2 зразки – 10%). У 25% зскребоків (5 зразків) виявлена морфологічна картина некробіозу. Окрім того, були виявлені: амніоніт (6 зразків – 30%), влізит (4 зразки – 20%) та базальний децидуїт (3 зразки – 15%). У групі неінфікованих жінок основними патоморфологічними змінами були ознаки незрілості плаценти і зміни васкуляризації та склерозування ворсин.

У більшості вивчених послідів від жінок, що народили у строк, при уrogenітальній інфекції відзначали суттєві зміни ворсинчастого хоріона із залученням до патологічного процесу ворсин різного калібру. Реєстрували достовірне збільшення питомої ваги мікропатології. Установлено наявність дрібних некротів ворсин у майже 1/3 випадків всіх спостережень, виявляли значні ділянки некротів, але достовірної відмінності у групах порівняння не було. При цьому фіксували зниження об'єму хоріального епітелію порівняно з контрольною групою.

Висновки. Патоморфологічні зміни абортивного матеріалу та послідів від жінок з ПІСШ відображали основні ланки патогенезу інфекційного та запального процесів і були відмінними від таких змін за відсутності даної патології. Зокрема, при уrogenітальній інфекції характерними є зміни, пов'язані із запальними проявами в абортусах, а у групі неінфікованих жінок – з ознаками незрілості плаценти та змінами васкуляризації та склерозування ворсин. При проведенні гістостереометрії також виявлені значні відмінності у структурі плацент жінок III (основної) та IV (контрольної) груп, зокрема, достовірне збільшення питомої ваги мікропатології.

Питання профілактики ускладнень вагітності та прегравідарної підготовки у жінок із встановленим діагнозом ПІСШ є ключовими для попередження репродуктивних втрат.

Ключові слова: інфекції, що передаються статевим шляхом (ПІСШ); спонтанний аборт; викидень, який не відбувся; плацента; гістостереометрія.

Morphological features of the mother–placenta–fetus system on the background of sexually transmitted infections

O.I. Krotik

The objective: to identify morphological substrate of placental disorders in women with urogenital infections and miscarriages and spontaneous abortions, as well as women diagnosed with «sexually transmitted infections» who gave birth at term.

Materials and methods. A morphological study of samples from 80 women of reproductive age was performed. Patients were divided into 4 groups. At the first stage, histological and immunofluorescent studies of abortuses were performed in two groups of women with spontaneous abortions and missed abortions. The I group consisted of samples from 20 patients with urogenital infections, the II group – samples from 20 uninfected women.

At the first stage, a morphological (histological and immunofluorescent) study of abortuses was performed in two groups of women with missed and spontaneous abortions. The III group consisted of samples from 20 patients with urogenital infections, the IV group (control) – 20 samples from uninfected women. The second stage involved organometric and histostereometric examination of the placenta from women diagnosed with «sexually transmitted infections» without differentiating the forms of the infectious process (main group, n=10), who gave birth at term, and women who were uninfected (control group, n=10) and also gave birth at term.

Results. Morphological study of abortuses from infected patients showed that urogenital infections are characterized by pronounced inflammatory changes in the form of deciduitis (9 specimens – 45%); chorionitis (5 specimens – 25%) and syncytial endometritis (2 specimens – 10%). The morphological picture of necrobiosis was revealed in 25% of samples (5 specimens). In addition, amnionitis (6 specimens – 30%), villitis (4 specimens – 20%) and basal deciduitis (3 specimens – 15%) were detected. In the group of uninfected women, the leading pathomorphological changes were signs of placental immaturity and changes in vascularization and sclerosis of the villi.

Most of the studies of placenta and membranes from women who gave birth at term and had urogenital infection showed significant changes in the villous chorion with the involvement of villi of different calibers. There was a significant increase in the proportion of micropathology. The presence of small necrosis of villi was established in almost 1/3 of all cases, extensive areas of necrosis occurred, but there was no significant difference between two groups. There was a decrease in the volume of the chorionic epithelium compared with the control group.

Conclusions. Pathomorphological changes of abortuses and placentas in women with STIs reflected the main links in the pathogenesis of infectious and inflammatory processes and were different from such changes in the absence of this pathology. In particular, urogenital infection is characterized by changes associated with inflammatory manifestations in abortuses, and in the group of uninfected women - with signs of placental immaturity and changes in vascularization and sclerosis of the villi. Histostereometry also revealed significant differences in the structure of the placentas of women of the main and control groups, in particular, a significant increase in the proportion of micropathology.

Therefore, the prevention of pregnancy complications and pregravid preparation in women diagnosed with STIs is essential for preventing reproductive failures.

Keywords: sexually transmitted infections (STIs), spontaneous abortion, missed abortion, placenta, histostereometry.

Морфологические особенности системы мать–плацента–плод на фоне инфекций, передающихся половым путем**Е.И. Кротик**

Цель исследования: выявление и оценка морфологического субстрата плацентарных нарушений при урогенитальных инфекциях у женщин с самопроизвольными абортми и несостоявшимися выкидышами, а также у женщин с диагнозом «Инфекции, передающиеся половым путем» (ИППП), которые родили в срок.

Материалы и методы. Было проведено морфологическое исследование образцов от 80 женщин репродуктивного возраста. Пациентки были разделены на 4 группы. На первом этапе были выполнены гистологическое и иммунофлюоресцентное исследования абортусов в двух группах женщин с самопроизвольными абортми и несостоявшимися выкидышами. В I группу включено 20 пациенток с урогенитальными инфекциями, во II группу – 20 неинфицированных женщин.

Второй этап предусматривал органомерическое и гистостереометрическое исследования плацент от женщин, родивших в срок. В III группу исследования вошли женщины с диагнозом «Инфекции, передающиеся половым путем» без дифференцирования форм инфекционного процесса (n=20), которые родили в срок; в IV группу – женщины, которые не были инфицированы (n=20) и также родили в срок.

Результаты. Морфологическое исследование абортусов от инфицированных пациенток показало, что при урогенитальных инфекциях характерны выраженные воспалительные изменения в форме децидуита (9 образцов – 45%); хорионита (5 образцов – 25%) и синцитиального эндометрита (2 образца – 10%). В 23,5% соскобов обнаружена морфологическая картина некробиоза. Кроме того, были выявлены: амнионит (6 образцов – 30%), виллизит (4 образца – 20%) и базальный децидуит (3 образца – 15%). В группе неинфицированных женщин основными патоморфологическими изменениями были признаки незрелости плаценты и изменения васкуляризации и склерозирования ворсин.

В большинстве изученных последов от женщин, что родили в срок, при урогенитальной инфекции отмечали значительные изменения ворсинчатого хориона с вовлечением в патологический процесс ворсин разного калибра. Регистрировали достоверное увеличение удельного веса микропатологии.

Установлено наличие мелких некрозов ворсин почти в 1/3 всех случаев наблюдений (6 образцов), выявлены обширные участки некроза, но достоверного различия в группах сравнения не было. При этом фиксировали снижение объема хориального эпителия по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Патоморфологические изменения abortивного материала и последов у женщин с ИППП отражали основные звенья патогенеза инфекционного и воспалительного процессов и были отличными от таких изменений при отсутствии данной патологии. В частности, при наличии урогенитальной инфекции характерны изменения, связанные с воспалительными проявлениями в абортусах, а в группе неинфицированных женщин – с признаками незрелости плаценты и изменениями васкуляризации и склерозирования ворсин. При проведении гистостереометрии также выявлены значительные различия в структуре плацент женщин основной и контрольной групп, в частности, достоверное увеличение удельного веса микропатологии.

Вопросы профилактики осложнений беременности и прегравидарной подготовки у женщин с установленным диагнозом ИППП являются ключевыми для предупреждения репродуктивных потерь.

Ключевые слова: инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), спонтанный аборт, несостоявшийся выкидыш, плацента, гистостереометрия.

Згідно з оцінками ВООЗ, щодня відбувається більше 31 млн випадків зараження інфекціями, що передаються статевим шляхом (ПСПШ) [1]. При цьому щорічно 357 млн людей у віці 15–49 років хворіють на чотири вілкові інфекційні захворювання, які передаються статевим шляхом і спричиняють наступні збудники: *Chlamydia trachomatis* (131 млн), *Neisseria gonorrhoeae* (78 млн), сифілісом (6 млн) або *Trichomonas vaginalis* (142 млн).

Настільки ж значно поширеними є деякі ПСПШ вірусного походження: згідно з оцінками, у 417 млн чоловік діагностують вірус простого герпесу другого типу, а у близько 291 млн жінок – вірус папіломи людини [1].

Вплив урогенітальних інфекцій на здоров'я жінок репродуктивного віку полягає у розвитку ускладнень у формі запальних захворювань органів малого таза, що своєю чергою асоційовані із серйозними порушеннями репродуктивної функції, зокрема, трубною безплідністю, позаматковою вагітністю [2, 3]. Також не піддається сумніву безумовний їхній вплив на внутрішньоутробний розвиток плода, результат пологів і перебіг післяпологового періоду [4].

Клінічні прояви ПСПШ у жінок значною мірою варіюють від безсимптомного носійства до виражених запальних явищ. Це зумовлює значні труднощі як для адекватного діагностичного пошуку, так і ефективного лікування даної патології. Зокрема, багато вчених відзначають такі моменти у перебігу урогенітальних інфекцій:

- тривале носійство;
- наявність атипичних або безсимптомно перебігаючих форм;
- полісимптоматика; схильність до тривалого хронічного перебігу, часто латентного;
- рецидивний характер захворювання;
- висока контагіозність;
- відсутність стійкого імунітету;
- тяжкість ускладнень; можливість трансплацентарної передачі цих інфекцій плоду і новонародженому.

При цьому вони зазначають, що перебіг захворювання визначається імунним статусом людини, масивністю інфікування, безпосередньо такими властивостями збудника, як патогенність та вірулентність тощо. Ускладненнями урогенітальної інфекції, яка до того ж часто спричинюється саме асоціацією збудників, а не одним ізольованим патогеном, є виражені порушення імунорегуляції, що пов'язані з пригніченням рівня Т-лімфоцитів, Т-хелперів, зниженням рівня інтерферонів у хворої людини [5].

Також зазначається, що запальний процес на фоні інфікування урогенітального тракту у жінок, особливо за умови частих загострень захворювання, порушення імунного гомеостазу та відсутності належного лікування, може спричинювати низку ускладнень під час вагітності та протягом періоду її виношування [6]. Феномен інфікування значною мірою зумовлений тропізмом збудників до ембріональних тканин, а також тим, що клітини плода і плаценти з їхнім високим рівнем метаболізму є ідеальним середовищем для поширення зазначених збудників [7]. Характер та ступінь інфекційних пошкоджень залежать від вірулентності мікроорганізму, особливостей перебігу інфекційного процесу у матері та стану імунної системи вагітної [8]. За останні роки збільшилась частота перинатальної патології та захворюваність жінок, спричинена інфекційними факторами до вагітності [9].

Зокрема, одним з авторів було виконане дослідження, в ході якого з'ясовано, що у жінок із хронічними запальними захворюваннями статевих органів протягом 3 років після лікування вагітність закінчилася нормальними пологами у 34,5% пациенток [6]. Аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок, що народили після лікування урогенітальних інфекцій, виявив, що найбільш часто спостерігалися такі ускладнення вагітності, як:

- загроза переривання вагітності – 13,5%,
- загроза передчасних пологів – 9,3%,

- передчасні пологи – 5,1%,
- передчасне вилиття навколоплідних вод – 27,1%,
- слабкість пологової діяльності – 3,3%,
- дистрес плода та асфіксія новонароджених – 33,0%,
- інфікування плода – 26,2%,
- плацентарна дисфункція – 28,8%,
- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – 4,2%.

Як висновок, наведене твердження щодо того, що висока частота передчасного вилиття навколоплідних вод вірогідно пов'язана з інфікуванням на тлі перенесених урогенітальних інфекцій в анамнезі у жінок і спричинена загостренням інфекційного процесу у статевих органах під час вагітності [6].

Інші дослідники відзначають, що при ураженні ендометрія збудники інфекції порушують процес плацентазії і розвитку посліду, що призводить до розвитку вторинної плацентарної недостатності. Вони можуть уражувати плаценту (плацентит) і оболонки (хоріонамніоніт), призводить до утворення патогенних імунних комплексів, що істотно порушує функцію посліду як органу, який забезпечує плоду адекватне живлення. Це у свою чергу призводить до затримки розвитку плода та до передчасного розвитку пологової діяльності [10].

Мета дослідження: виявлення та оцінювання морфологічного субстрату плацентарних порушень при урогенітальних інфекціях у жінок зі спонтанними абортми та викиднем, який не відбувся, а також у жінок із діагнозом «Інфекції, що передаються статевим шляхом», які народили у строк.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено морфологічне дослідження зразків від 80 жінок репродуктивного віку. Пацієнтки були розподілені на чотири групи (по 20 жінок у кожній групі), які достовірно не відрізнялися за показниками віку, ІМТ.

Вивчення плацентарних порушень при урогенітальних інфекціях проводили у два етапи. Перший етап передбачав дослідження абортусів у жінок зі спонтанними абортми та викиднем, який не відбувся, другий етап – дослідження плацент від жінок, які народили у строк.

На першому етапі пацієнткам зі спонтанними абортми та викиднем, який не відбувся, була виконана електровакуумна аспірація порожнини матки. Отримані аспірати були відправлені на гістологічне дослідження. При цьому до I досліджуваної групи (n=20) увійшли пацієнтки, яким встановлено діагноз ІПСШ на підставі результатів дослідження біоматеріалів методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЦР), до II групи – 20 жінок, у яких встановлена відсутність означених інфекційних захворювань. Термін переривання вагітності коливався від 7 до 9 тиж, статистично достовірної різниці між групами за даним показником виявлено не було.

На другому етапі проводили органометричне та гістостереометричне дослідження плацент. При цьому до III досліджуваної групи включено жінок (n=20) з діагнозом ІПСШ без диференціювання форм інфекційного процесу, також встановленим на підставі результатів дослідження біоматеріалів методом ПЦР, які народили у строк; до IV групи – жінок (n=20), що не були інфіковані і також народили у строк.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати морфологічного дослідження абортусів у пацієнтки I групи продемонстрували наявність виражених запальних змін у формі децидуїту (9 зразків – 45%); хоріоніту (5 зразків – 25%) та синцитіального ендометриту (2 зразки – 10%). У 25% зскребків (5 зразків) виявлена морфологічна картина некробіозу. Окрім того, були виявлені: амніоніт (6 зразків – 30%), вілізит (4 зразки – 20%) та базальний децидуїт (3 зразки – 15%). Високим був відсоток повнокров'я ворсин і наявності крові у міжворсинчастому просторі (8 зразків – 40%).

На противагу цим даним у неінфікованих жінок (II група) за сукупністю патоморфологічних змін абортусів встановлена наявність:

- відносної незрілості ворсин, відставання у розвитку ворсинчастого дерева,
- варіантів патологічної незрілості плацентарної тканини,
- низької васкуляризації і варіантів хаотичних склерозованих ворсин,
- порушення синхронного розвитку сполучнотканинного та капілярного компонентів стромы у хаотичних склерозованих ворсинах,
- недостатньої децидуалізації у формі неповного диференціювання децидуальних клітин,
- атрофії епітелію маткових залоз та ознак зниження їхньої секреторної функції.

Відповідно при урогенітальній інфекції характерними є зміни, які пов'язані із запальними проявами в абортусах, а у групі неінфікованих жінок – з ознаками незрілості плаценти та змінами васкуляризації та склерозування ворсин.

З метою вивчення структурних змін плаценти за умов наявності інфекційної патології було виконано морфометричне дослідження 20 плацент від жінок із ІПСШ (III група) та 20 плацент від неінфікованих жінок (IV група).

Відповідно до вимог стандартизованої програми (Мілованов А.П., Брусилівський А.І., 1986) були визначені органометричні показники отриманих у результаті термінових пологів плацент: маса, об'єм, а також плацентарно-плодовий коефіцієнт (табл. 1).

Статистично значущих відмінностей не виявлено, але у плацентах жінок основної групи відзначали зменшення органометричних показників. Ворсинчастий хоріон був представлений переважно зрілими термінальними ворсинами і достатньою кількістю стовбурових ворсин. Повнокров'я капілярів термінальних ворсин нерідко поєднувалося з ангіоматозом. Синцитій, що покривав термінальні ворсини, був одношаровим, безперервним, місцями сплосченим з утворенням збільшеної кількості синцитіальних бруньок.

У більшості вивчених послідів при урогенітальній інфекції відзначали значні зміни ворсинчастого хоріона із залученням до патологічного процесу ворсин різного калібру. Більшість ворсин, включаючи стовбурові, були замурувані у фібриноід, особливо ця тенденція простежувалася у центральній зоні, де таких ворсин було більше половини. У 10% випадків (2 зразки) виявляли дисоційований розвиток ворсин. Відзначали наявність дрібних некротів ворсин у майже

Таблиця 1

Органометричні показники плаценти при ІПСШ, M±m

Показник	III група, n=20	IV група, n=20	p
Маса плаценти, г	481,46±35,18	535,38±46,83	>0,05
Об'єм плаценти, см ³	456,87±44,56	589,54±38,43	>0,05
Плацентарно-плодовий коефіцієнт	0,143±0,02	0,162±0,03	>0,05

Примітка. Статистична значущість відмінностей при p<0,05.

Таблиця 2
Морфометричні показники плаценти при хронічній уrogenітальній інфекції у жінок, $M \pm m$

Морфометричний показник, %	III група, n=20	IV група, n=20	p
Хоріальна пластинка	7,31±0,54	8,31±0,67	>0,05
Базальна пластинка	3,67±0,45	3,48±0,23	>0,05
Міжворсинчастий простір	30,52±0,57	31,02±0,48	>0,05
Материнський фібриноід	5,73±0,66	3,57±0,40	<0,05
Строма ворсин	24,3±0,72	20,82±0,46	<0,05
Фібриноід плода	0,79±0,04	0,33±0,03	<0,05
Судинне русло	7,98±0,65	8,24±0,78	>0,05
Хоріальний епітелій	10,7±0,54	13,32±0,55	<0,05
Периферійний трофобласт	3,26±0,43	4,62±0,64	>0,05
Синцитіальні бруньки	3,02±0,45	1,17±0,28	<0,05
Ділянки мікропатології	9,05±0,86	3,22±0,54	>0,05

Примітка. Статистична значущість відмінностей при $p < 0,05$.

1/3 випадків всіх спостережень (6 зразків), спостерігалися значні ділянки некрозів, але достовірної відмінності між I та II групами виявлено не було.

Децидуальна тканина була набряклою, представлена дрібними фрагментами, обкладеними фібриноідом, часто з наявністю кальцинатів. Кальцинати у зразках містилися також у місцях відкладення фібрину у ворсинах та строми ворсин з однаковою частотою як у I групі, так і у II групі. Ішемічні інфаркти за наявності уrogenітальних інфекцій мали характер дрібних і розрізаних. Виражені запальні зміни спостерігалися не більше ніж у 15% плацент.

При проведенні гістостереометрії виявлені значні відмінності у структурі плацент жінок III та IV груп (табл. 2).

Як видно з табл. 2, питома вага хоріальної і базальної пластинок у досліджуваних групах достовірно не відрізнялася. Питомий об'єм міжворсинчастого простору мав тенденцію до зменшення, однак відмінності статистично недо-

вірні. За наявності уrogenітальної інфекції у плацентах відзначали достовірно збільшення материнського і плодового фібриноїду, а також строми ворсин.

При цьому фіксували зменшення об'єму хоріального епітелію у III групі порівняно з IV групою. Кількість синцитіальних бруньок у III групі, навпаки, була достовірно більшою, ніж у групі неінфікованих жінок. Дані зміни можна пояснити тим, що за несприятливих умов у плаценті відбуваються порушення структури хоріального епітелію на поверхні ворсин та заміщення його фібриноїдом, але вогнищева його гіперплазія (синцитіальні бруньки) дозволяє хоріальному епітелію підтримати свою функцію на достатньому рівні. У плацентах жінок з ІПСШ відзначали достовірно збільшення питомої ваги мікропатології (враховували лише наявність кальцинатів).

Отже, дослідження встановило, що в основному порушення при ІПСШ у матері стосувалися не макроструктури плаценти, а функціональних та мікроструктурних параметрів.

ВИСНОВКИ

Визначальним фактором, що формує репродуктивне здоров'я жінки, є її спосіб життя, зокрема, відповідальне ставлення до статевих аспектів. Загальновідомо, що основними проблемами репродуктивного періоду поряд із небажаною вагітністю, абортми, шкідливими звичками, хронічними захворюваннями є інфекції, що передаються статевим шляхом.

У ході дослідження було встановлено, що патоморфологічні зміни абортного матеріалу та послідів у жінок з ІПСШ відображали основні ланки патогенезу інфекційного та запального процесів. Відмінність структурних аномалій абортусів від таких за умов відсутності інфекційної патології свідчать на користь постулату щодо глобального впливу уrogenітальних інфекцій на настання вагітності та її перебіг.

Важливим є усвідомлення того, що вплив інфекційних агентів не обмежується ранніми термінами, а супроводжує увесь період вагітності. На користь цього свідчать виявлені при гістостереометрії значні відмінності у структурі плацент жінок основної та контрольної груп, зокрема достовірно збільшення питомої ваги мікропатології.

Отже, питання профілактики ускладнень вагітності та прегравідарної підготовки у жінок із встановленим діагнозом ІПСШ є ключовими для попередження репродуктивних втрат.

Сведения об авторе

Кротик Елена Игоревна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 804-33-11. E-mail: krotik.elena@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по инфекциям, передаваемым половым путем, на 2016–20 гг.: на пути к ликвидации ИППП. Женева: ВОЗ, 2016. 60 с. [Global health sector strategy on sexually transmitted infections 2016–2021: Towards ending STIs. Geneva: WHO, 2016. 60 p. (In Russ.)].
2. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol.* 2017;595(2):451–463.
3. Schuchardt L, Rupp J. Chlamydia trachomatis as the Cause of Infectious Infertility: Acute, Repetitive or Persistent Long-Term Infection? *Curr Top Microbiol Immunol.* 2018;412:159–182.
4. Юлдашева Р.Ж. ИППП и репродуктивное здоровье (обзор литературы) / Р.Ж. Юлдашева, С.К. Журумбаева, Ю.С. Иванова [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2015. – №2.
5. Корниенко А.М., Романюк М.Г., Гурженко Ю.Н., Мельников С.Н., Щербак М.А. Эффективность препарата Ципролет А при лечении неспецифических воспалительных заболеваний уrogenитальной сферы у супружеских пар // Сексология и андрология. – 2014. – № 3 (50). – С. 94–98.
6. Kim CJ, Romero R, Chaemsaithong P, Kim JS. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4 Suppl):S53–S69.
7. Uenaka M, Morizane M, Tanimura K, et al. Histopathological analysis of placentas with congenital cytomegalovirus infection. *Placenta.* 2019;75:62–67.
8. Ander SE, Diamond MS, Coyne CB. Immune responses at the maternal-fetal interface. *Sci Immunol.* 2019;4(31):eaat6114.
9. Репродуктивне здоров'я як чинник фертильності жінок і якості здоров'я народжуваних поколінь / О.О. Дудіна, Ю.Ю. Габорець // Економіка і право охорони здоров'я. – 2017. – № 2. – С. 28–35.
10. Макаренко М.В., Говсеев Д.А., Поповский А.С. Роль уrogenитальной инфекции в прегравидарной подготовке женщин фертильного возраста // Здоровье женщины. – 2015. – № 1 (97). – С. 118–121.

Статья поступила в редакцию 22.05.2020

УДК: 618.3-06:618.15-022-08

Вагітність на тлі бактеріального вагінозу: сучасні шляхи вирішення проблеми

О.В. Горбунова, Н.П. Гончарук, Х.В. Зарічанська, Н.А. Ермолович

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

Вагітність на тлі бактеріального вагінозу (БВ) супроводжується високим ризиком акушерських і перинатальних ускладнень. Тому БВ необхідно лікувати у вагітних. Скринінг і терапію проводять на початку II або III триместра гестації. Вживання колоній патогенних мікроорганізмів у біоплівках суттєво підвищується, тому вони можуть залишатися життєздатними навіть за високих концентрацій антисептика. Основною перевагою застосування місцевих комбінованих антисептичних засобів є можливість досягнення максимальної концентрації антибіотика саме у місці найбільшого накопичення патогенів з можливістю впливати на біоплівки.

Мета дослідження: порівняння ефективності та безпеки різних схем терапії місцевими комбінованими препаратами (Ліменда і Мератин Комбі) у вагітних з БВ.

Матеріали та методи. Було досліджено біоценоз піхви у 351 вагітної у II триместрі. Діагноз БВ встановлювали за наявності у пацієнтки будь-яких трьох з критеріїв Amsel.

Результати. Мікробіологічний скринінг біоценозу піхви у II триместрі вагітності продемонстрував, що показник нормоценозу серед обстежених жінок становить 18,5%; бактеріального вагінозу – 31,6%; вульвовагінального кандидозу – 26,5%; аеробного вагініту – 22,8%, трихомонадного вагініту – 0,6%. На тлі БВ загрозу невиношування вагітності, плацентарну дисфункцію діагностували у 6 разів частіше, анемію і преєклампсію – втричі частіше, гестаційний пієлонефрит – вдвічі частіше, ніж у здорових вагітних.

У більшості пацієнток чутливість мікрофлори піхви до метронідазолу та орнідазолу співпадає, проте залежить від дози антисептичного засобу. Чутливість до міконазолу виявилась майже вдвічі вищою, ніж до ністатину. Це підтверджує необхідність диференційованого підбору антисептиків для місцевої терапії БВ під час вагітності.

Заключення. Більш швидку динаміку зникнення основних симптомів бактеріального вагінозу та нормалізацію рН секрету піхви відзначали після застосування препарату Ліменда. З метою запобігання рецидивам захворювання вважаємо за необхідне проведення другого етапу лікування пробіотиками задля відновлення власної лактофлори.

Ключові слова: скринінг біоценозу піхви у II триместрі вагітності; ускладнення вагітності на тлі бактеріального вагінозу; лікування бактеріального вагінозу під час вагітності; біоплівки; чутливість мікрофлори піхви до антисептиків; місцеве лікування бактеріального вагінозу; Ліменда; Мератин Комбі.

Pregnancy against the background of bacterial vaginosis: modern ways of solving the problem

О.В. Gorbunova, N.P. Goncharuk, H.V. Zarichanska, N.A. Ermolovich

Pregnancy against the background of bacterial vaginosis is accompanied by a high risk of obstetric and perinatal complications. Therefore, bacterial vaginosis must be treated in pregnant women. Screening and therapy are performed at the beginning of the II or III trimester of pregnancy. The survival of colonies of pathogenic microorganisms in biofilms is significantly increased, so they can remain viable even at high concentrations of antiseptic. The main advantage of using local combined antiseptic agents is the ability to achieve the maximum concentration of the antibiotic exactly in the place of the greatest accumulation of pathogens with the ability to influence biofilms.

The objective: was to compare the efficacy and safety of various regimens of therapy with topical combined drugs (Lynda and Meratin Combi) in pregnant women with bacterial vaginosis.

Materials and methods. The biocenosis of the vagina was investigated in 351 pregnant women in the II trimester. The diagnosis of bacterial vaginosis was established if the patient had any three of the Amsel criteria.

Results. Microbiological screening of the vaginal biocenosis in the II trimester of pregnancy showed that normocenosis among the surveyed was 18.5%; bacterial vaginosis – 31.6%; vulvovaginal candidiasis – 26.5%; aerobic vaginitis – 22.8%, trichomonas vaginitis – 0.6%. Against the background of bacterial vaginosis, the threat of miscarriage, placental dysfunction occurred 6 times more often, anemia and preeclampsia three times more often, gestational pyelonephritis twice more often than in healthy pregnant women.

In most patients, the sensitivity of the vaginal microflora to metronidazole and ornidazole is the same, but depends on the dose of the antiseptic, the sensitivity to miconazole was almost twice as high as to nystatin. This confirms the need for a differentiated selection of antiseptics for local therapy of bacterial vaginosis during pregnancy.

Conclusion. A more rapid dynamics of the disappearance of the main symptoms of bacterial vaginosis and the normalization of the pH of the vaginal secretion were noted after the use of the drug Limenda. In order to prevent relapse of the disease, it is necessary to carry out the second stage of treatment with probiotics to restore its own lactoflora.

Keywords: screening of vaginal biocenosis in the II trimester of pregnancy; complications of pregnancy against the background of bacterial vaginosis; treating bacterial vaginosis during pregnancy; biofilms; sensitivity of the vaginal microflora to antiseptics; topical treatment of bacterial vaginosis; Limenda; Meratin Kombi.

Беременность на фоне бактериального вагиноза: современные пути решения проблемы

О.В. Горбунова, Н.П. Гончарук, Х.В. Заричанская, Н.А. Ермолович

Беременность на фоне бактериального вагиноза (БВ) сопровождается высоким риском акушерских и перинатальных осложнений. Поэтому БВ необходимо лечить у беременных. Скрининг и терапию проводят в начале II или III триместра беременности. Выживание колоний патогенных микроорганизмов в биопленках существенно повышается, поэтому они могут оставаться жизнеспособными даже при высоких концентрациях антисептика. Основным преимуществом применения местных комбинированных антисептических средств является возможность достижения максимальной концентрации антибиотика именно в месте наибольшего накопления патогенов с возможностью влиять на биопленки.

Цель исследования: сравнение эффективности и безопасности различных схем терапии местными комбинированными препаратами (Лименда и Мератин Комби) у беременных с БВ.

Материалы и методы. Было исследовано биоценоз влагалища у 351 беременной во II триместре. Диагноз БВ устанавливали при наличии у пациентки любых трех из критериев Amsel.

Результаты. Микробиологический скрининг биоценоза влагалища во II триместре беременности продемонстрировал, что показатель нормоценоза среди обследованных составляет 18,5%; бактериального вагиноза – 31,6%; вульвовагинального кандидоза – 26,5%; аэробного вагинита – 22,8%; трихомонадного вагинита – 0,6%. На фоне БВ угрозу невынашивания беременности, плацентарную дисфункцию диагностировали в 6 раз чаще, анемию и преэклампсию – втрое чаще, гестационный пиелонефрит – вдвое чаще, чем у здоровых беременных. У большинства пациенток чувствительность микрофлоры влагалища к метронидазолу и орнидазолу совпадает, однако зависит от дозы антисептического средства. Чувствительность к миконазолу оказалась почти вдвое выше, чем к нистатину. Это подтверждает необходимость дифференцированного подбора антисептиков для местной терапии БВ во время беременности.

Заключение. Более быструю динамику исчезновения основных симптомов бактериального вагиноза и нормализацию pH секрета влагалища отмечали после применения препарата Лименда. С целью предотвращения рецидивов заболевания необходимо проведение второго этапа лечения пробиотиками для восстановления собственной лактофлоры.

Ключевые слова: скрининг биоценоза влагалища во II триместре беременности; осложнения беременности на фоне бактериального вагиноза; лечение бактериального вагиноза во время беременности; биопренки; чувствительность микрофлоры влагалища к антисептикам; местное лечение бактериального вагиноза; Лименда; Мератин Комби.

Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), держава та всі медичні служби мають «забезпечити жінці нормальний перебіг вагітності та пологів, а подружнім парам – можливість мати здорову дитину» [9]. Особливого значення ці положення набувають в умовах демографічної кризи, яка виникла у нашій державі останніми роками. За даними Держстату України, кількість живонароджених дітей за рік постійно зменшується (за 2015–2019 роки – на 25,0%), смертність перевищує народжуваність (у 2019 році 13,9‰ проти 7,4‰ відповідно), а природне скорочення населення у 2019 році становило вже 6,5‰ [8]. Тому кожна вагітність потребує від лікарів уважного та професійного ставлення.

Але, на жаль, на сьогодні в Україні близько чверті вагітностей, які закінчилися пологоми, не були заплановані, а половина із запланованих вагітностей – бажані, але рутинні [25]. Тому неможливо вирішити всі проблеми завчасно, тобто на етапі прегравідарної підготовки.

Більш того, деякі патологічні стани, такі, як *бактеріальний вагіноз (БВ)*, можуть проявитись саме під час вагітності внаслідок:

- гормональних змін, що її супроводжують;
- порушень у системі загального та / або місцевого імунітетів;
- неадекватної антибіотикотерапії;
- алергізації;
- гострого та / або хронічного стресу;
- постійного впливу низьких доз радіації;
- забрудненості навколишнього середовища тощо [20, 22].

Частота БВ у вагітних становить 37–42,4% [2].

Відповідно до сучасних уявлень, однією із ключових ланок патогенезу БВ є здатність бактерій утворювати *біоплівки*, що представляють собою мікробні об'єднання. У них бактерії знаходяться у внутрішньоклітинному матриксі, який складається з муцину та інших сполук [15]. Бактерії всередині біоплівок менш уразливі, тому що частина мікробного пулу, яка розташована у поверхневих шарах біоплівки, відрізняється зниженою метаболічною активністю. Це дає мікроорганізмам більше шансів вижити під час дії антисептичних засобів. Концентрація мікроорганізмів у цьому конгломераті може досягати 10^{11} КУО/мл [3].

Виживання колоній в біоплівках, навіть під дією агресивних антимікробних речовин, суттєво підвищується. Саме тому мікроорганізми можуть залишатися життєздатними при рівні антисептичного засобу у 500–1000 разів вище за загальноприйнятій концентрації [1]. Також мікроорганізми у біоплівках практично недоступні для факторів імунного захисту [6].

Біоплівки щільно прикріплюються до поверхні епітелію і, як правило, містять три групи мікроорганізмів, основну частку яких становить *G. vaginalis* (60–90% маси біоплівок), меншу – *Atorobium vaginae* і деякі види лактобактерій. Саме біоплівки часто спричиняють персистенцію та рецидиви БВ [21].

Небезпека БВ під час вагітності наочно продемонстрована масштабним мета-аналізом, за висновками якого БВ збільшує ризик дострокового розродження більш ніж у 2 рази [4]. При цьому зафіксовано, що ризик виникнення передчасних пологів тим вище, чим менше термін гестації вперше встановленого діагнозу БВ [16]. Отже, наявність БВ у термін до 20 тиж гестації збільшує ризик передчасного переривання вагітності більше ніж у 4 рази, у той час як після 20 тиж – тільки на 53% [10].

Вагітність за наявності аномального биоценозу супроводжується високим ризиком акушерських і перинатальних ускладнень [16]. А саме – хоріоамніоніт, післяпологовий ендометрит, інфікування рани після кесарева розтину тощо зазвичай підтверджуються гістологічно [16].

Тому дискусії про доцільність лікування БВ під час вагітності слід вважати закритими. Відповідно до рекомендацій Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2010 року, БВ необхідно лікувати до зникнення клінічних симптомів у вагітних. Скринінг і, за необхідності, терапію проводять на початку II або III триместра вагітності [23]. Подібний підхід в американських рекомендаціях відображає раціональність невтручання у мікроекологію піхви за відсутності скарг у I триместрі вагітності, коли допустимо застосування тільки місцевих засобів, а системне застосування метронидазолу призводить до небажаних побічних ефектів, за даними світової медичної літератури [24].

Основними перевагами застосування місцевих комбінованих антисептичних засобів є таке:

- можливість досягнення максимальної концентрації антибіотика (у 10–30 разів вище, ніж при пероральному вживанні) саме у місці найбільшого накопичення патогенів з можливістю впливати на біоплівки;
- переважне значення для терапії мікст-інфекцій піхви, у тому числі для лікування рекурентних форм вагінальних інфекцій;
- у випадках, коли протипоказана або має обмеження системна антибактеріальна терапія;
- можливість уникнути побічних ефектів і непереносимості пероральних засобів;
- низька ймовірність розвитку резистентності мікроорганізмів [13].

У II та III триместрах вагітності призначають тільки препарати місцевої дії [17].

Усе перераховане вище стало для нас підставою для дослідження ефективності та безпечності сучасних методів лікування БВ місцевими комбінованими препаратами широкого спектра дії у другій половині вагітності.

У клінічній практиці значного застосування набув сучасний комбінований препарат широкого спектра дії Лименда (виробництво Уорлд Медицин, Туреччина). До складу препарату входять дві діючі речовини: метронидазол (750 мг) та миконазол (500 мг) [11]. У якості альтернативної схеми лікування розглянуто застосування препарату Мератин Ком-

бі (виробництво Метро Фармасьютикалс Приват Лімітед, Індія), що містить орнідазол (500 мг), неоміцину сульфат (65 000 МО), ністатин (100 000 МО) та преднізолон (3 мг) [12]. Дані антимікробні засоби не протипоказані до застосування з II триместра вагітності. Вони використовуються для лікування БВ протягом тривалого часу, у тому числі й під час вагітності, мають велику доказову базу.

Слід зазначити, що метронідазол та орнідазол, антибактеріальні компоненти препаратів, добре вивчено, у тому числі у порівняльному аспекті [14]. Вони належать до групи нітроїмідазолів та справляють бактерицидний ефект щодо мікроорганізмів, ферментні системи яких здатні відновлювати нітрогрупу.

Механізми дії метронідазолу та орнідазолу схожі та полягають в утворенні певних з'єднань з бактеріологічними агентами, у результаті чого відбувається блокування транскрипції та реплікації їхніх ДНК і РНК, а також інгібіція синтезу їхніх білків і тканинного дихання. Отже, вони чинять і цитостатичну дію. Бактерицидна дія метронідазолу та орнідазолу поширюється, у першу чергу, на анаеробну флору [5]. Проте метронідазол може також індукувати вироблення інтерферону [6].

Метронідазол включено до міжнародних рекомендацій щодо лікування бактеріальних захворювань сечостатевої системи у дозах від 750 мг до 1000 мг на добу перорально. Відповідно до Європейських та Американських рекомендацій, для лікування БВ під час вагітності можна застосовувати метронідазол у дозі 2000 мг перорально одноразово. При цьому системне застосування антибактеріальних засобів, особливо під час вагітності, нерідко призводить до проявів токсичної дії препаратів, розвитку системних дисбіозів, ускладнень з боку печінки та інших наслідків. Зокрема, відкритим залишається питання щодо дії на плід неоміцину, який належить до першого покоління аміноглікозидів.

Неоміцин є активним щодо грамнегативної та деякої грампозитивної мікрофлори, проте за системного застосування під час вагітності він може бути нефро-, ото- та вестибуло-токсичним для плода і зумовлювати патологічні місцеві реакції у формі флебітів [19]. Розвиток побічних реакцій зменшує комплаєнс системного лікування та дотримання пацієнтками його тривалості. Як наслідок, не відбувається повної ерадикації збудників, формується резистентність мікроорганізмів та створюються умови для хронічного процесу або рецидивів захворювання [23].

Інтравагінальне застосування препаратів під час лікування БВ дозволяє збільшити концентрацію антисептичних засобів саме у зоні найбільшого накопичення патогенів та суттєво підвищити ефективність лікування [7].

У клінічній практиці часто діагностують БВ у поєднанні з іншими вагінальними інфекціями, зокрема грибовими. Основними збудниками кандидозу піхви є гриби роду *Candida* – умовно-патогенні мікроорганізми. *Candida albicans* є найбільш поширеним штамом серед них. Зазвичай на слизовій оболонці піхви здорових невагітних жінок гриби роду *Candida* виявляють у 10–17% випадків, у вагітних – у 25–39%, а в останньому триместрі вагітності їхнє виявлення зростає та може досягати 86%, що пов'язано з фізіологічною гіперпродукцією глікогену [23]. Тому вульвовагінальний кандидоз набуває особливого значення під час вагітності, оскільки склад вагінальної мікрофлори матері суттєво впливає на біоценоз її новонародженої дитини.

З метою санації ппологових шляхів у вагітних краще застосовувати антимікробні засоби місцево, що дозволяє уникнути значної системної адсорбції та відповідно ризиків системного впливу. У якості місцевого антимікотика тривалий час використовується ністатин – препарат полієнового ряду, який синтезований ще у 1950 році. Ністатин має високу тропність до стеролових структур клітинної мембрани грибів. Молекули препарату вбудовуються у мембрану клітини

і утворюють велику кількість каналів, через які електроліти потрапляють всередину клітини, що підвищує осмолярність всередині клітини і призводить до її загибелі [5].

У 1995 році лінійка місцевих антимікотиків була розширена похідним імідазолів – міконазолом. Механізм дії цього препарату також спрямовано на клітинну мембрану грибів за рахунок порушення синтезу ергостерину – компонента цитоплазматичної мембрани грибів. Молекули міконазолу вбудовуються в окремі ланки біосинтезу ергостерину, що пошкоджує цілісність клітинної мембрани. Отже, міконазол забезпечує фунгіцидний і фунгістатичний ефекти.

У клінічній практиці не виявлено тератогенних і фетотоксичних ефектів після місцевого застосування комбінованих антимікробних препаратів. Але моніторинг вагітностей щодо дослідження всіх можливих побічних впливів недостатній для виключення всіх ризиків. Тому ми призначали ці препарати у період вагітності тільки у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищувала потенційний ризик для плода.

Мета дослідження: порівняння ефективності та безпеки застосування різних схем терапії місцевими комбінованими препаратами широкого спектра дії у вагітних з БВ у II та III триместрах гестації.

Відповідно до мети були сформульовані наступні завдання:

1. Вивчити епідеміологію нормоценозу та різних типів дисбіозів піхви серед вагітних у другій половині вагітності, які перебували на обліку у типовому міському пологовому будинку міста Києва.
2. Визначити кількісний та якісний склад мікробіологічного пейзажу вагінального біотопа жінок у II триместрі вагітності.
3. Провести порівняльний аналіз перебігу вагітності у жінок з нормоценозом та БВ.
4. Порівняти чутливість мікрофлори піхви вагітних з БВ до основних діючих речовин місцевих комбінованих антисептичних препаратів широкого спектра дії.
5. Дослідити клінічну ефективність місцевого лікування БВ у вагітних комбінованим препаратом Ліменда (метронідазол + міконазол) порівняно з місцевим лікуванням комбінованим препаратом Мератин Комбі (орнідазол + неоміцин + ністатин + преднізолон) у другій половині вагітності.
6. Дослідити безпеку застосування місцевих комбінованих препаратів Ліменда і Мератин Комбі у вагітних у другій половині вагітності.
7. Оцінити віддалені результати лікування БВ у жінок у II–III триместрах вагітності.
8. Розробити практичні рекомендації щодо лікування БВ у вагітних.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на клінічній базі кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО імені П. Л. Шупика, а саме – у Київському міському пологовому будинку № 1, у 2019 році. Відбір учасниць проводили рандомізовано. Усі пацієнтки дали інформовану згоду на проведення лікувально-діагностичних процедур.

Для вирішення поставленої мети і завдань нами було досліджено біоценоз піхви у 351 вагітній віком 18–40 років у II триместрі. Надалі 111 жінок з БВ було включено у наше дослідження.

Критеріями виключення були патологічні виділення зі статевих шляхів іншої етіології, наявність тяжкої екстрагенітальної патології та гіперчутливість до основних і/або допоміжних компонентів препаратів.

У нашому дослідженні пацієнтки були розподілені на три групи:

- I група (основна) – 56 вагітних з БВ після 20 тиж, яким проводили лікування препаратом Ліменда (вагінально 1 курс по 1 свічці у піхву на ніч, курс – 7 днів).

Таблиця 1

Види інфекційних захворювань піхви у вагітних у II триместрі

Дисбіоз піхви	Кількість вагітних	
	п	%
Бактеріальний вагіноз	111	31,6
Вульвовагінальний кандидоз	93	26,5
Аеробний вагініт	80	22,8
Трихомонадний вагініт	2	0,6
Нормоценоз	65	18,5
Усього	351	100

- II група (порівняння) – 55 вагітних з БВ після 20 тиж, яким проводили лікування препаратом Мератин Комбі (вагінально 1 курс по 1 свічці у піхву на ніч, курс – 10 днів).
- III група (контрольна) – 25 клінічно здорових жінок.

Діагностичні заходи під час першого візиту включали виявлення таких симптомів (за критеріями Amsel, 1983):

1. Наявність гомогенних вагінальних виділень з неприємним запахом.
2. Підвищення рН вагінального секрету > 4,5.
3. Виявлення «рибного» запаху після проведення аміноного тесту або без нього.
4. Виявлення «ключових клітин» – вагінальних епітеліоцитів – з адгезивними на них грамваріабельними мікроорганізмами.

Діагноз БВ встановлювали за наявності у пацієнтки будь-яких трьох з наведених вище критеріїв Amsel [18]. Крім цього, враховували додаткові ознаки. Лабораторна діагностика включала комплексне оцінювання вагінального мікробіоценозу.

Скринінговими методами діагностики БВ у даному дослідженні були: мікроскопія вагінальних мазків, нативних і забарвлених за Грамом, а також дослідження біоценозу піхви за унікальною технологією Фемофлор, яка заснована на використанні полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) «у режимі реального часу».

Для оцінювання результатів мікроскопії вагінальних мазків, забарвлених за Грамом, використовували шкалу Ньюджента – систему бальної оцінки за кількістю бактерій у мазку: 7–10 балів – це БВ, 4–6 балів – проміжний стан флори, ≤ 3 балів – нормальна мікрофлора.

У якості діагностичних методів використовували культуральні дослідження з визначенням видів мікроорганізмів та їхньої чутливості до антисептичних препаратів.

Контроль лікування проводили двічі: через 3 дні після першого курсу лікування і через 3 міс після закінчення терапії.

Діагностичні заходи на повторних візитах включали наступне:

- контроль динаміки клінічних симптомів;
- контроль бактеріоскопічного обстеження;
- контроль дослідження біоценозу піхви за технологією Фемофлор;
- контроль культуральних досліджень (через 3 міс після лікування).

Критеріями ефективності лікування стали позитивні клінічний та мікробіологічний ефекти. Відсутність по-

бічних реакцій свідчила про безпеку застосування препаратів.

Аналіз, статистичне оброблення та інтерпретація результатів дослідження проводили за загальноприйнятими методиками з використанням принципів доказової медицини.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених вагітних у нашому дослідженні становив 24,6±2,1 року.

Результати скринінгу біоценозів піхви у 351 вагітної у II триместрі представлено у табл. 1 та 2.

У чотирьох з п'яти обстежених вагітних було виявлено дисбіоз піхви. При цьому БВ підтверджено у 111 випадках, що становило 31,6%; вульвовагінальний кандидоз – у 93 випадках (26,5%); аеробний вагініт – у 80 випадках (22,8%); трихомонадний вагініт було виявлено тільки у 2 пацієнток, що становило 0,6%.

Під час вивчення гінекологічного анамнезу вульвовагінальні інфекції фіксували у 95 (85,6%) жінок основної групи та групи порівняння та у 5 (20,0%) – контрольної групи (p<0,05). Запальні ураження шийки матки (ендоцервіцит, екзоцервіцит, цервіцит) в анамнезі відзначали у 46 вагітних з БВ у II–III триместрах, що становило 41,4%, та у 10 вагітних контрольної групи, що становило 9,0% (p<0,05). Лікування з приводу запалення органів малого таза до настання вагітності отримували 33 вагітні з БВ, що становило 29,7% пацієнток з вагінальними інфекціями, та 1 здорова вагітна, що становило 4,0% (p<0,05).

За даними акушерського анамнезу вагітність була першою у 60 (54,1%) жінок основної групи та групи порівняння і

Таблиця 2

Мікробіологічний пейзаж вагінального біотопа вагітних у II триместрі

Мікроорганізми	За наявності дисбіозу піхви, n=284		У здорових вагітних, n=65	
	Абс. число (%)	Кількість КУО/мл	Абс. число (%)	Кількість КУО/мл
<i>Lactobacillus spp.</i>	284 (100,0)	10 ²	65 (100,0)	10 ⁷
<i>Atopobium vaginae</i>	109 (38,4)	10 ⁷		
<i>Gardnerella vaginalis</i>	98 (34,5)	10 ⁷	-	-
<i>Staphylococcus spp.</i>	63 (22,2)	10 ⁷	18 (27,7)	10 ³
<i>Corynebacterium spp.</i>	58 (20,4)	10 ⁹	-	-
<i>Streptococcus spp.</i>	55 (19,4)	10 ⁷	11 (16,9)	10 ³
<i>Escherichia coli</i>	50 (17,6)	10 ⁶	10 (15,4)	10 ³
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	50 (17,6)	10 ⁶	12 (18,5)	10 ³
<i>Candida spp.</i>	48 (16,9)	10 ⁵	13 (20,0)	10 ³
<i>Enterobacteriaceae</i>	45 (15,8)	10 ⁶	-	-
<i>Mobiluncus spp.</i>	35 (12,3)	10 ⁶	-	-
<i>Clostridium spp.</i>	33 (11,6)	10 ⁶	-	-

Таблица 3

Перебіг вагітності у жінок досліджуваних груп

Ускладнення	Вагітні з бактеріальним вагінозом, n=111		Контрольна група, n=25	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Загроза невиношування вагітності	84	75,7	3	12,0
Плацентарна дисфункція	51	45,9	2	8,0
Анемія	42	37,8	3	12,0
Прееклампсія легкого та середньотяжкого ступенів	13	11,7	1	4,0
Гестаційний пієлонефрит	9	8,1	1	4,0
Затримка розвитку плода	7	6,3	-	-
Багатоводдя	7	6,3	-	-

у 14 (56,0%) здорових вагітних ($p>0,05$). Перебіг вагітності у них представлено у табл. 3.

Згідно з даними нашого дослідження, у вагітних з БВ у II–III триместрах загрозу невиношування вагітності, плацентарну дисфункцію діагностували у 6 разів частіше, ніж у здорових вагітних: 75,7% – у I та II групах, 12% – у III групі; 45,9% – у I та II групах, 8% – у III групі відповідно ($p<0,05$). Анемію і прееклампсію легкого та середньотяжкого ступенів у вагітних на тлі БВ після 20 тиж діагностували втричі частіше, ніж у здорових вагітних: 37,8% – у I та II групах, 12% – у III групі; 11,7% – у I та II групах, 4% – у III групі відповідно ($p<0,05$). Гестаційний пієлонефрит ми відзначали вдвічі частіше в основній групі та групі порівняння: 8,1% – у I та II групах, 4% – у III групі відповідно ($p<0,05$). Крім того, затримку розвитку плода та багатоводдя фіксували тільки у вагітних з БВ (по 7 клінічних випадків кожної нозології, що становило по 6,3%).

Отже, на кожен вагітну з БВ у II–III триместрах припадало у середньому по два ускладнення вагітності.

Перш ніж розпочати лікування БВ, у кожному клінічному випадку ми проводили бактеріологічне дослідження виділень з піхви та визначали чутливість до запропонованих антисептичних препаратів. Отримані дані представлено у табл. 4 та 5 і на рис. 1 та 2.

Препарати призначали пацієнткам з урахуванням чутливості мікрофлори піхви до діючих компонентів.

Швидкість змін характеру виділень з піхви ми оцінювали протягом перших трьох днів (рис. 3).

Ми вважаємо, що більш швидка позитивна динаміка зникнення клінічних симптомів протягом перших трьох днів, зокрема характерних виділень з піхви, пов'язана, у першу чергу, з особливостями складу препарату Ліменда, який містить метронідазол у дозі 750 мг. Ця доза є суттєво вищою, ніж в інших препаратах, де зазвичай представлено

Таблица 4

Чутливість мікрофлори до препаратів групи нітроїмідазолів

Вид збудника	Кількість пацієнтів, n	Метронідазол 100 мг		Метронідазол 750 мг		Орнидазол 500 мг	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
<i>Atopobium vaginae</i>	109	60	55,0	105	96,3	94	86,2
<i>Gardnerella vaginalis</i>	98	82	83,7	95	96,9	89	90,8
<i>Corynebacterium spp.</i>	58	48	82,8	55	94,8	54	93,1
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	50	45	90,0	50	100,0	49	98,0
<i>Enterobacteriaceae</i>	45	40	88,9	45	100,0	43	95,6
<i>Mobiluncus spp.</i>	35	30	85,7	35	100,0	35	100,0
<i>Clostridium spp.</i>	33	26	78,8	31	93,9	29	87,9
Загалом	111	90	81,1	108	97,3	103	92,8

Таблица 5

Чутливість штамів *Candida* до антимікотичних препаратів

Штам збудника	Кількість пацієнтів, n	Міконазол 500 мг, % (абс. число)	Ністатин 100 000 МО, % (абс. число)
<i>Candida albicans</i>	41	90,2 (37)	56,1 (23)
<i>Candida glabrata</i>	12	75,0 (9)	50,0 (6)
<i>Candida krusei</i>	11	72,7 (8)	45,5 (5)
<i>Candida tropicalis</i>	9	88,9 (8)	44,4 (4)
<i>Candida parapsilosis</i>	8	87,5 (7)	37,5 (3)
Загалом	48	87,5 (42)	45,8 (22)

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

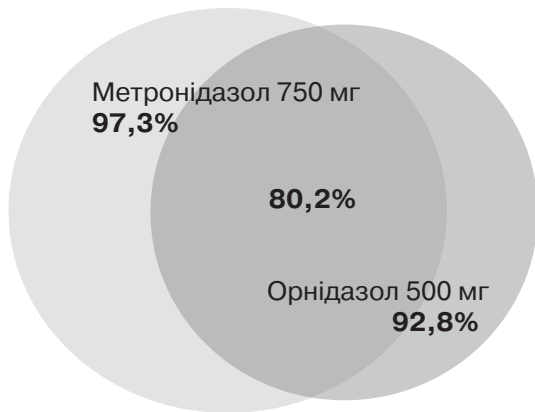


Рис. 1. Розподіл обстежених вагітних з БВ за чутливістю до антибактеріальних складових препаратів Ліменда та Мератин Комбі, n=111



Рис. 2. Розподіл обстежених вагітних з БВ за чутливістю до антимікотичних складових препаратів Ліменда та Мератин Комбі, n=111

метронідазол у дозах 100 мг, 250 мг або 500 мг. При цьому курс лікування препаратом Ліменда на 3 дні коротший, ніж у групі порівняння (7 днів проти 10 днів, згідно з інструкціями).

Зміни рН вмісту піхви оцінювали протягом перших трьох днів (рис. 4).

Протягом перших трьох днів рН вмісту піхви нормалізувався швидше після застосування препарату Ліменда.

Необхідно зауважити, що у жодної із вагітних основної групи та групи порівняння не було виявлено побічних ефектів під час застосування запропонованих лікарських засобів та реакцій індивідуальної чутливості. Це дало можливість повністю провести призначений курс лікування.

Рецидиви захворювання через 3 міс від початку лікування виникли у 2 пацієток основної групи, що становило 3,6%, та у 3 – з групи порівняння, що становило

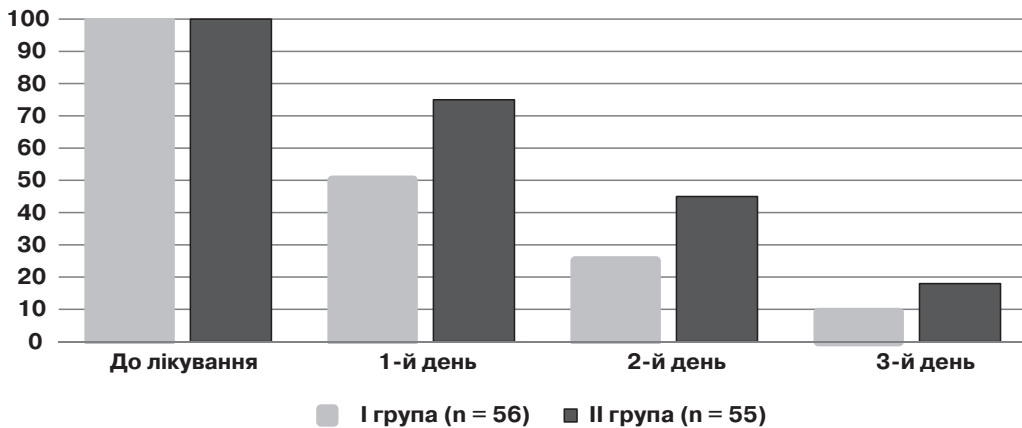


Рис. 3. Динаміка змін характеру виділень з піхви після початку лікування

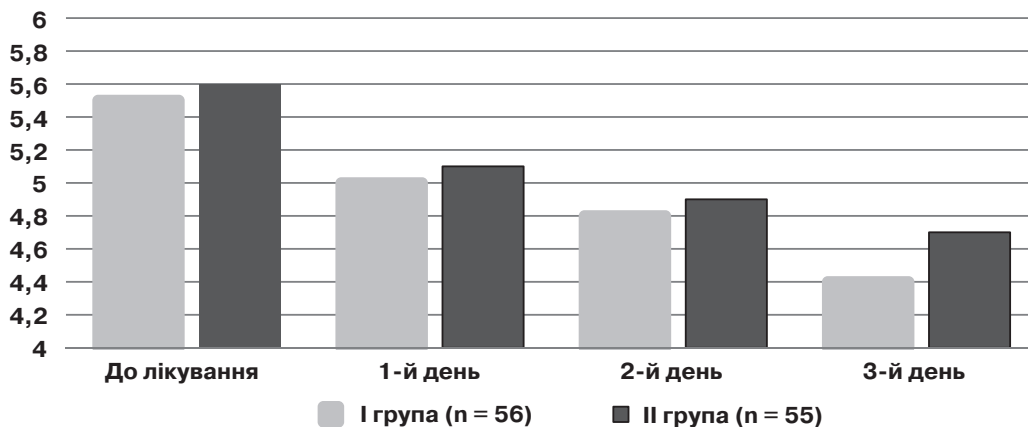


Рис. 4. Динаміка змін рН вмісту піхви після початку лікування

Результати бактеріологічного дослідження у динаміці лікування

Мікроорганізм	Час від початку лікування	Основна група, n=56		Група порівняння, n=55		Контрольна група, n=25	
		Абс. число (%)	Кількість КУО/мл	Абс. число (%)	Кількість КУО/мл	Абс. число (%)	Кількість КУО/мл
		56 (100,0)	ЗБМ* – 10 ⁷ -10 ⁹	55 (100,0)	ЗБМ* – 10 ⁷ -10 ⁹	25(100)	ЗБМ* – 10 ⁷ -10 ⁹
<i>Lactobacillus spp.</i>	2 тиж	56 (100,0)	10 ⁵	55 (100,0)	10 ⁵	25 (100,0)	10 ⁷
	3 міс	56 (100,0)	10 ⁷	55 (100,0)	10 ⁶	25 (100,0)	10 ⁷
<i>Atopobium vaginae</i>	2 тиж	-	-	-	-	-	-
	3 міс	2 (3,6)	10 ⁷	3 (5,5)	10 ⁷	-	-
<i>Gardnerella vaginalis</i>	2 тиж	-	-	-	-	-	-
	3 міс	2 (3,6)	10 ⁷	3 (5,5)	10 ⁷	-	-
<i>Staphylococcus spp.</i>	2 тиж	30 (53,6)	10 ²	33 (60,0)	10 ²	5 (20,0)	10 ³
	3 міс	2 (3,6)	10 ⁷	3 (5,5)	10 ⁷	5 (20,0)	10 ³
<i>Corynebacterium spp.</i>	2 тиж	-	-	-	-	-	-
	3 міс	2 (3,6)	10 ⁹	3 (5,5)	10 ⁹	-	-
<i>Streptococcus spp.</i>	2 тиж	24 (42,9)	10 ³	21 (38,2)	10 ³	3 (12,0)	10 ³
	3 міс	2 (3,6)	10 ⁷	3 (5,5)	10 ⁷	3 (12,0)	10 ³
<i>Escherichia coli</i>	2 тиж	50 (89,3)	10 ³	54 (98,2)	10 ³	4 (16,0)	10 ³
	3 міс	2 (3,6)	10 ⁶	3 (5,5)	10 ⁶	4 (16,0)	10 ³
<i>Peptostreptococcus spp</i>	2 тиж	-	-	-	-	3 (12,0)	10 ³
	3 міс	2 (3,6)	10 ⁶	3 (5,5)	10 ⁶	3 (12,0)	10 ³
<i>Candida spp.</i>	2 тиж	8 (14,3)	10 ³	17 (30,9)	10 ³	5 (20,0)	10 ³
	3 міс	1 (1,8)	10 ⁶	3 (5,5)	10 ⁶	5 (20,0)	10 ³
<i>Enterobacteriacea</i>	2 тиж	6 (10,7)	10 ³	7 (12,7)	10 ³	-	-
	3 міс	2 (3,6)	10 ⁶	3 (5,5)	10 ⁶	-	-
<i>Mobiluncus spp.</i>	2 тиж	-	-	-	-	-	-
	3 міс	2 (3,6)	10 ⁶	3 (5,5)	10 ⁶	-	-
<i>Clostridium spp</i>	2 тиж	-	-	10 (18,2)	10 ³	-	-
	3 міс	2 (3,6)	10 ⁶	3 (5,5)	10 ⁶	-	-

Примітка. * – ЗБМ – загальна бактеріальна маса.

5,5%. Дані мікробіологічного дослідження через 2 тиж та через 3 міс після початку лікування представлено у табл. 6.

Необхідно зауважити, що у результаті лікування у пацієнток спостерігалось повільне відновлення власної лактофлори. Це свідчить про загальну ефективність антимікробних засобів і необхідність проведення другого етапу лікування пробіотиками у вагітних.

ВИСНОВКИ

1. Мікробіологічний скринінг біоценозу піхви у 351 вагітної у II триместрі продемонстрував, що показник нормоценозу серед них становить 18,5%; бактеріального вагінозу (БВ) – 31,6%; вульвовагінального кандидозу – 26,5%; аеробного вагініту – 22,8%, трихомонадного вагініту – 0,6%.

2. У здорових вагітних основу мікробіоценозу становили *Lactobacillus spp.*, а також грампозитивна умовно-патогенна мікрофлора у низьких титрах. У вагітних із дисбіозом піхви були виявлені наступні мікроорганізми: *Atopobium vaginae* – 38,4%, *Gardnerella vaginalis* – 34,5%, *Staphylococcus spp.* – 22,2%, *Corynebacterium spp.* – 20,4%, *Streptococcus spp.* – 19,4%, *Escherichia coli* – 17,6%, *Peptostreptococcus spp.* – 17,6%, *Candida spp.* – 16,9%, *Enterobacteriaceae* – 15,8%, *Mobiluncus spp.* – 12,3%, *Clostridium spp.* – 11,6%, а також *Lactobacillus spp.* у низьких титрах.

3. У вагітних з БВ у II–III триместрах загрозу невиношування вагітності, плацентарну дисфункцію виявляли у 6 разів частіше, анемію і прееклампсію – втричі частіше, гестаційний пієлонефрит – вдвічі частіше, ніж у здорових вагітних. Затримка розвитку плода та багатоводдя діагностували тільки у вагітних з БВ. На кожну вагітну з БВ у II–III триместрах припадало у середньому по два ускладнення вагітності, згідно з даними нашого дослідження.

4. Визначення чутливості мікрофлори до основних діючих речовин препаратів Ліменда і Мератин Комбі засвідчило, що у більшості пацієнток чутливість мікрофлори до метронідазолу та орнідазолу співпадає, проте залежить від дози антисептичного засобу. Це демонструє більший відсоток ефективності метронідазолу у дозі 750 мг порівняно з дозою 100 мг (97,3% проти 81,1% відповідно).

Чутливість до міконазолу виявилась майже вдвічі вищою, ніж до ністатину (87,5% проти 45,8% відповідно), за даними нашого дослідження. Це підтверджує необхідність диференційованого підбору антисептичних препаратів, особливо під час вагітності.

5. Більш швидко динаміку зникнення основних симптомів БВ та нормалізацію рН секрету піхви у перші дні лікування спостерігали після застосування препарату Ліменда.

6. У жодної із вагітних не було виявлено побічних ефектів під час застосування запропонованих лікарських засобів та реакцій індивідуальної чутливості, що дало можливість повністю провести призначений курс лікування та підтвердити високий рівень безпеки місцевих лікарських засобів.

7. У нашому дослідженні через 3 міс від початку лікування рецидиви захворювання виникли у 3,6% пацієнток основної групи та у 5,5% пацієнток групи порівняння. Це свідчить про загальну ефективність лікування та необхідність проведення другого етапу терапії пробіотиками задля більш швидкого відновлення власної лактофлори та профілактики рецидивів захворювання у вагітних.

Практичні рекомендації

Оскільки вагітність на тлі аномального біоценозу, зокрема БВ, супроводжується високим ризиком виникнення акушерських і перинатальних ускладнень, є нагальна необхідність санації пологових шляхів, особливо у другій половині вагітності. Препаратами вибору для лікування БВ є місцеві комбіновані засоби широкого спектра дії. Медичний препарат Ліменда повністю відповідає рекомендаціям щодо ефективності та безпечності й може бути застосований для терапії БВ з II триместра вагітності.

З метою запобігання рецидивам захворювання є необхідним проведення другого етапу лікування пробіотиками задля відновлення власної лактофлори.

Сведения об авторах

Горбунова Ольга Владимировна – Кафедра акушерства, гинекології та перинатології Національної медичнської академії послєдипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 352-93-98. *E-mail:* olga2202@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7323-5546>

Гончарук Наталия Петровна – Кафедра акушерства, гинекології та перинатології Національної медичнської академії послєдипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 441-66-41. *E-mail:* likarnpg@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7207-3696>

Заричанская Христина Владимировна – Кафедра акушерства, гинекології та перинатології Національної медичнської академії послєдипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 352-01-44. *E-mail:* zarichanska@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0357-3261>

Ермолович Наталья Анатольевна – Кафедра акушерства, гинекології та перинатології Національної медичнської академії послєдипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (093) 145-01-28. *E-mail:* yermolkina@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9013-2880>

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Bohbot M., Vicaut E., Fagnen D., Brauman M. (2010). Treatment of bacterial vaginosis: a multicenter, double-blind, double-dummy, randomised phase III study comparing secnidazole and metronidazole. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 11, 705692.
- Бойко Г.Б. Бактеріальний вагіноз: сучасний погляд на проблему // Український медичний часопис. – 2012. – №5 (91). – IX/X. – С. 91–93.
- Чеботарь И.В. Микробные республики и антимикробная тиранья // *StatusPraesens*. – 2012. – № 4 (10). – С. 21–24.
- Chembetei Kavitha Kiran, Jithendra Kandati, Munilakshmi Ponugoti. Prevalence of bacterial vaginosis in preterm and term labour: a one year study. – 2017. – *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetric and Gynecology*. – 2017. – Vol. 6, №6 DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog2017>
- Дубинина В.Т. Клінічний досвід застосування препаратів «Мератин» і «Мератин-комбі» для лікування та профілактики бактеріального вагінозу / В.Т. Дубинина, А.И. Марченко, О.В. Лук'ячук, А.И. Рибин // *Жіночий лікар*. – 2018. – № 3. – С. 39–42.
- Gillet E. (2011). Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a metaanalysis // *BMC Infect. Dis.* – Vol. 11.
- Голяновський О.В., Мехедко В.В., Будченко М.А. Сучасні підходи до лікування бактеріального вагінозу та змішаних неспецифічних вагінітів // *Здоров'я жінки*. – 2017. – № 8 (124). – С. 89–95.
- <http://www.ukrstat.gov.ua/>
- <https://www.who.int/countries/ukr/ru/>
- Huang H., Song L., Zhao W. (2013). Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch. Gynecol. Obstet.* PMID: 24318276.
- Ліменда (LIMENDA), Rotapharm, інструкція із застосування. <https://compendium.com.ua/info/251838/limenda/>
- Мератин Комбі (MERATIN COMBI), Mili Healthcare, інструкція із застосування. <https://compendium.com.ua/info/167696/meratin-kombi/>
- Jack D., Sobel. (2013). Bacterial vaginosis // *Annual Review of Medicine*. – Vol. 51. – 349-356.
- Козаченко А.В., Тесленко И.В., Губський К.А., Нудьга А.Н., Ковалева Е.А. Сравнительная эффективность орнидазола и метронидазола у пациенток с гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости // *Медицина невідкладних станів*. – 2012. – № 5 (44). – С. 56–59.
- Modak T., Arora P., Agnes C., Ray R., Goswami S. P., Das N. K. Diagnosis of bacterial vaginosis in cases of abnormal vaginal discharge: comparison of clinical and microbiological criteria. // *J. Infect. Dew Ctries*. – 2011. – May 28. – Vol. 5 (5). – P. 353–360.
- Ніцович І.Р., Семеняк А.В. Особливості перебігу та лікування бактеріального вагінозу у вагітних // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. – 2016. – Вип. VI. – № 3 (21). – С. 61–64.
- Носенко Е.Н., Каминский А.В., Сейлова А.И., Гриценко А.С. Терапия вагинального дисбиоза комбинированным препаратом Лименда с высокими дозами интравагинального метронидазола и миконазола у женщин с бесплодием, обратившихся для проведения циклов вспомогательных репродуктивных технологий // «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа». – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 47–54.
- Наказ МОЗ України від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».
- Наказ МОЗ України від 21.09.2015 № 614 «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів».
- Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Медиабюро Статус презенс, 2011. – 688 с.
- Рахматулина М.Р., Плахова К.И. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с *Atorobium vaginae*: современные принципы диагностики и терапии / М.Р. Рахматулина, К.И. Плахова // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 3. – С. 88–92.
- Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. – М.: Издательство журнала Status Praesens, 2014. – 832 с.
- Thaxton J., Sharma S. (2010). Interleukin-10: a multi-faceted agent of pregnancy // *Am J Reprod Immunol*. – Vol. 63. – № 6. – 482–491.
- Thulker J., Kriplani A., Agarwal N. (2012). A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis // *Indian J. Pharmacol*. – 44 (2). – 243–245.
- Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Вдовиченко Ю.П., Горбунова О.В. Актуальні питання акушерства в практиці сімейного лікаря: Навч. посібник для лікарів-інтернів і лікарів – слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти / За ред. Вороненка Ю.В., Шекери О.Г., Вдовиченка Ю.П. – К.: Видавець Заславський О.Ю., 2016. – 337 с. (Серія «Сімейна медицина»).

Статья поступила в редакцию 04.09.2020

Психоемоційні зміни у пацієнток репродуктивного віку з лейоміомою матки у динаміці лікування

А.Г. Корнацька, О.Г. Даниленко, М.А. Флаксемберг

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: вивчення та оцінювання зміни психоемоційного стану у жінок з лейоміомою матки у динаміці лікування та реабілітації репродуктивної функції залежно від виду терапії.

Матеріали та методи. Для вирішення поставленої мети було використано результати виявлених змін у 234 пацієнток, які динамічно обстежувались, лікувались та у подальшому спостерігались у відділенні реабілітації репродуктивної функції. I група – з консервативним (неопераційним) лікуванням – 93 (39,74%) пацієнтки та II група – з хірургічним лікуванням (органозберігальні операції) – 141 (60,26%) пацієнтка. Своєю чергою хірургічна група була розподілена на дві підгрупи: Па – 51 (21,8%) пацієнтка без застосування передопераційної підготовки та Пб – 90 (38,46%) пацієнток із застосуванням передопераційної підготовки у формі гормональної корекції.

Для вивчення психоемоційного стану обстежених жінок були використані опитувальники САН (самопочуття, активність, настрої). Для виявлення більш суттєвих змін у психоемоційній сфері, що можуть ускладнювати перебіг і лікування фіброми матки, були застосовані критерії психічних розладів ВООЗ та вивчено рівні тривожності і результати диференціальної діагностики депресивних станів у динаміці лікування (методики Зунге та К. Хека і И.Х. Хесса).

Результати. У пацієнток репродуктивного віку з лейоміомою матки виявлені розлади психоемоційного стану залежать як від зовнішніх так і внутрішніх факторів і виражаються у підвищеній тривожності, невротизації, зміні самопочуття, активності, настрою. Ці порушення виявили як при консервативному, так і при хірургічному методі лікування, проте їхня вираженість і глибина змін залежали від тривалості захворювання.

Заключення. Отримані дані свідчать, що жінки репродуктивного віку з лейоміомою матки відчували наявність чіткого психологічного дискомфорту, який частково зберігся у реабілітаційний період у групі хірургічного лікування. Ці зміни залежали від початкового психоемоційного стану пацієнтки, тривалості захворювання, ефективності попереднього лікування. Тому, враховуючи виявлені суттєві розлади, у певній категорії пацієнток був застосований індивідуальний підхід з урахуванням індивідуальних особливостей хвороби, її сімейного анамнезу та психосоматичних змін в організмі. Це у подальшому дозволило значно покращити стан хворих.

Проведені дослідження виявили у процесі лікування значні позитивні тенденції у підгрупі із застосуванням комбінованого лікування.

Ключові слова: репродуктивний вік, лейоміома матки, психоемоційні зміни.

Psychoemotion change of female patient reproductive age with uterine leiomyoma in the dynamics of treatment

A. Kornatska, O. Danylenko, M. Flakseberg

The objective: was to study and evaluate changes of psychoemotion of female patient reproductive age with uterine leiomyoma in the dynamics of treatment and rehabilitation of reproductive function depending on the type of therapy.

Materials and methods. SAN questionnaires, WHO mental disorder criteria, and the methods of Zung, K. Heck, and I. Hess were used to study changes in psychoemotional states. Psychoemotional changes were studied in 234 patients with conservative and surgical (organ-preserving) treatment, conservative treatment was received – 93 (39,74%) patients; the surgical group was 141 (60,26%), and was divided into two subgroups Па – 51 (21,8%) patients without the use of preoperative hormonal training, and Пб – 90 (38,46%) patients using preoperative preparation.

Results. In patients of reproductive age with uterine leiomyoma revealed changes in the psycho-emotional state, which depend on both internal and external factors. These changes were expressed in increased anxiety, neuroticism, mood swings, activity, wellbeing. These changes were observed in both groups, but their severity and depth depended on the duration of the disease.

Conclusion. During the examination of female patient reproductive age with uterine leiomyoma was discovered same psychoemotion change. They was related both from internal and external factor and could be declared as increased anxiety neuroticism changes in health, activity, mood. The severity of these changes depends on the initial psycho-emotional state of the patient, the duration of the disease, the effectiveness of previous treatment. Therefore, in some cases an individual approach to the correction of the detected changes was used

Keywords: reproductive age, uterine leiomyoma, psychoemotion change.

Психоэмоциональные изменения у пациенток репродуктивного с лейомиомой матки в динамике лечения

А.Г. Корнацкая, Е.Г. Даниленко, М.А. Флаксемберг

Цель исследования: изучение и оценка изменений психоэмоционального состояния у женщин с лейомиомой матки в динамике лечения и реабилитации репродуктивной функции в зависимости от вида терапии.

Материалы и методы. Для решения поставленной цели были использованы результаты выявленных изменений у 234 пациенток, которые были обследованы, лечились, а в дальнейшем наблюдались в отделении реабилитации репродуктивной функции. I группа – с консервативным лечением – 93 (39,74%) пациентки, II группа – с хирургическим лечением (органосохраняющие операции) – 141 (60,26%) пациентка. В свою очередь хирургическая группа была разделена на две подгруппы: Па – 51 (21,8%) пациентка без применения предоперационной подготовки и Пб – 90 (38,46%) пациенток с предоперационной подготовкой в форме гормональной коррекции.

Для изучения психоэмоционального состояния обследуемых женщин использовали опросники САН (самочувствие, активность, настроение). С целью выявления более значительных изменений в психоэмоциональной сфере, которые могли бы способствовать ухудшению течения и лечения данной патологии, были использованы критерии психических расстройств ВОЗ, а также изучены уровни тревожности, результаты дифференциальной диагностики депрессивных состояний в динамике лечения (методики Зунге и К. Хека и И.Х. Хесса).

Результаты. У пациенток репродуктивного возраста с лейомиомой матки были выявлены расстройства психоэмоционального статуса, которые зависели как от внутренних, так и внешних факторов и выражались в повышенной тревожности, невротизации, изменениях самочувствия, активности, настроения. Данные нарушения касались обеих исследуемых групп, однако необходимо отметить, что выраженность и глубина изменений зависели от длительности заболевания.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что женщины репродуктивного возраста с лейомиомой матки ощущали четкий психологический дискомфорт, который частично сохранялся в реабилитационный период в группе хирургического лечения. Данные изменения зависели от начального психологического статуса пациентки, длительности заболевания, эффективности предыдущего лечения. Поэтому, учитывая выявленные значительные расстройства, некоторой категории пациенток был применен индивидуальный подход с учетом индивидуальных особенностей больной, ее семейного анамнеза, а также психосоматических изменений в организме. Это в дальнейшем позволило существенно улучшить состояние больных. Проведенные исследования выявили в процессе лечения значительные положительные тенденции в подгруппе пациенток с комбинированным лечением.

Ключевые слова: репродуктивный возраст, лейомиома матки, психоэмоциональные изменения.

Міома матки є найбільш поширеною доброякісною пухлиною репродуктивної системи з частотою від 35% до 50% та постійною тенденцією до її підвищення, хоча відзначено постійну тенденцію до омолодження цього захворювання [1].

Основний контингент ураження – це жінки середнього репродуктивного віку (після 30–35 років.). За даними деяких авторів, за результатами аутопсії ця цифра досягає 80% [2].

Вивчаючи патогенез міоми матки, чимало вчених сходяться на думці, що значну роль тут відіграє психосоматика [3, 4]. З моменту народження жінка запрограмована на народження та виховання дітей. Якщо ця програма не виконується, відбувається порушення функцій організму. Підсвідомо жінка відчуває власну неповноцінність, і це призводить до утворення замкнутого кола – вона не може завагітніти, бо весь час думає, що не може це зробити, тобто вона себе програмує на негатив. Проте існують інші причини, такі, як необхідність перервати вагітність (аборт), відсутність задоволення від статевої близькості, боязнь чоловіків і сексу, старі психологічні травми – наприклад, насилля у дитинстві, часті або тривалі стресові ситуації, стан «хронічної» образи, страхи та фобії, у тому числі і приховані, втрата дитини та інші. Для міського ритму життя притаманно підвищений вплив стресів, перенавантаження, перевтома [5].

Для жінки виявлення пухлини репродуктивної сфери здебільшого є трагедією і супроводжується значними психоемоційними порушеннями, що можуть тривати довго і супроводжуватися вторинними змінами у соматичних органах. Виявлення міоми матки, особливо при нереалізованій або частково реалізованій репродуктивній функції, необхідно розглядати з позиції психотравми. Це може супроводжуватися тривожністю, страхом, фобією.

Тривожність – це психологічний та/або фізичний стан, що включає соматичні, емоційні, когнітивні та поведінкові компоненти. Її можна розцінювати як нормальну реакцію на стрес, проте якщо тривожність стає постійною, необхідно говорити про тривожні розлади. Вирішення цих проблем лежить у площині початкового емоційного стану жінки, у можливості його корекції, міжособистісних стосунках у сім'ї, соціально-економічному становищі подружньої пари [6, 10].

Розлади психоемоційної сфери розвиваються на тлі змін емоцій, настрою, почуттів та мають як прямий, так і зворотний зв'язок з усіма органами та системами організму. Вони зароджуються у центральній нервовій системі і контролюють всю життєдіяльність, формуючи за тривалого перебігу так звані психосоматичні захворювання [7, 9]. Також значну роль у формуванні даної патології відіграють зміни в ендокринній, імунній, нервовій системах.

Для діагностики змін у психоемоційній сфері необхідно у першу чергу вивчати, за допомогою опитувальників та психологічних методик, емоційну сферу, зміни настрою, самопочуття та активності. Також застосовували більш складні психотести, що розкривають такі особливості особистості, як стресостійкість та соціальна адаптація. Необхідні вивчення рівнів тривожності та використання диференціальної діагностики депресивних станів [8, 11].

Аналіз та диференційований підхід до лікування у кожному окремому випадку дасть можливість прогнозувати подальший перебіг захворювання та реабілітації даного контингенту хворих.

Мета дослідження: вивчення та оцінювання зміни психоемоційного стану у жінок з лейомиомою матки у динаміці лікування та реабілітації репродуктивної функції залежно від виду терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети були використані результати виявлених змін у 234 пацієнток, які динамічно обстежувались, лікувались та у подальшому спостерігались у відділенні реабілітації репродуктивної функції.

З урахуванням багатьох факторів підбирали лікування пацієнткам з міомою матки. Таким чином була виділена група з консервативним (неоперативним) лікуванням – 93 (39,74%) пацієнтки (I група), метою якого було уповільнення росту пухлини, зменшення її розмірів, попередження розвитку у ній вторинних змін та зменшення тяжкості клінічних симптомів. Медикаментозне лікування включало препарати гормональної терапії та негормональні засоби.

Показаннями до консервативної терапії як самостійного методу лікування було: розміри матки до 12 тиж вагітності; міоматозні вузли менше 2 см у діаметрі.

Критеріями виключення були:

- показання до хірургічного лікування, а саме – швидкий ріст міоми матки;
- мено- та метрорагія, що призводять до анемізації пацієнтки;
- порушення функцій сусідніх органів;
- ускладнений перебіг міоми матки (порушення трофіки вузла, некроз вузла, міоматозний вузол, що народжується, перекути ніжки субсерозного вузла);
- субмукозна (підслизова) міома матки;
- наявність больового синдрому;
- безплідність, зумовлена міомою матки;
- підозра на злоякісне переродження пухлини;
- неефективність консервативного лікування;
- атипове розташування міоматозних вузлів (інтралігментарне з больовим синдромом та порушення функції нирок, шийкове);
- поєднання міоми матки з іншими патологічними змінами статевих органів (аденоміоз, гіперплазія ендометрія, опущення та випадіння матки).

До II групи увійшли пацієнтки з хірургічним лікуванням (органоберігальні операції) – 141 (60,26%) жінка. У свою чергу вона була розподілена на дві підгрупи: Па – 51 (21,8%) пацієнтка без застосування передопераційної підготовки та Пб – 90 (38,46%) пацієнток із застосуванням передопераційної підготовки у формі гормональної корекції.

З метою вивчення психоемоційного стану жінок на час обстеження були використані опитувальники – САН (самопочуття, активність, настрої). Для виявлення більш значних

Ознаки психічного розладу за критеріями ВООЗ (у динаміці лікування)

Критерії	I група, n=93	II група, n=141	
		IIa підгрупа, n=51	IIb підгрупа, n=90
Наявність чіткого психологічного дискомфорту	++/-	++/+	++/+
Порушення спроможності виконувати певну роботу або навчання	+/-	+/-	+/-
Підвищення ризику смерті, страждання або порушення діяльності	-	-	-

Таблиця 2

Критерії депресії за DSM-IV

Критерії	I група, n=93	II група, n=141	
		IIa підгрупа, n=51	IIb підгрупа, n=90
	До / після	До / після	До / після
Пригнічений настрій	++/+	++/-	++/-
Втрата задоволення від звичайної діяльності (ангедонія)	++/+	++/-	++/-
Відчуття беззмістовності існування або недоречної провини	+/-	+/-	+/-
Неспроможність зосередитись	++/-	++/-	++/-
Втома або втрата енергійності	++/+	++/+	++/+
Безсоння або сонливість	++/-	++/-	++/-
Психомоторне збудження або пригнічення	+/-	+/-	+/-
Суттєве збільшення або зменшення маси тіла	++/-	+/-	++/-
Наявність думок про смерть	-/-	-/-	-/-

змін у психоемоційній сфері, що можуть ускладнювати перебіг і лікування фіброміоми матки, були застосовані критерії психічних розладів ВООЗ. Для виявлення та вивчення рівнів тривожності та диференціальної діагностики депресивних станів у динаміці лікування були використані методики Зунге і К. Хека та И.Х. Хесса. До терапії супроводу включали методи та методики сімейного аутотренінгу, тілесно-орієнтовану терапію, седативну терапію, що застосовувалась на всіх етапах – від обстеження до лікування та реабілітації [12, 13].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі жінки з міомою матки, які проходили обстеження та лікування у відділенні реабілітації репродуктивної функції жінок, заповнювали анкету «Ознаки психічного розладу за критеріями ВООЗ».

Як видно з даних табл. 1, результатів опитування пацієнтів, усі жінки відчували наявність чіткого психологічного дискомфорту, який частково зберігся у реабілітаційний період у групі хірургічного лікування. Теж саме стосувалось і порушення спроможності виконувати певну роботу або навчатися. Отже, жінки з міомою матки мають психологічні зміни, які супроводжуються порушенням спроможності до виконання певних дій – часткова втрата або зниження працездатності. Такі стани необхідно диференціювати з невротичними депресивними станами.

Аналізуючи психоемоційний стан обстежених жінок за допомогою опитувальника САН (самопочуття, активність, настрої), що є показником виключно суб'єктивного оцінювання, виявлено зміни настрою, самопочуття та активності у жінок з міомою мати до лікування та після лікування. Відзначено, що у групі консервативного лікування ці показники значно відрізнялись від показників II групи у динаміці лікування. При хірургічному лікуванні, особливо у IIa підгрупі, показники САН швидко відновились. У IIb підгрупі цей процес був триваліший. Це може бути пояснено тривалою підготовкою до хірургічного лікування. При консервативному лікуванні позитивні зміни відзначені через 1–1,5 міс від початку лікування.

Для визначення психоемоційних змін у жінок з міомою матки у процесі лікування були застосовані критерії депресії за DSM-IV (Diagnostic and Statistical Mental Disorders, Fourth Edition). Основною умовою входження і підтвердження депресивного стану є виявлення 5 і більше симптомів, також обов'язковою умовою має бути наявність пригніченого настрою з тривалістю, принаймні, протягом двох тижнів.

Отримані дані представлені у табл. 2.

При обстеженні жінок з міомою матки позитивними виявились шість з дев'яти критеріїв, тому можна говорити про депресивні зміни у даного контингенту хворих. Особливо характерні такі ознаки, як пригнічений настрій; втрата задоволення від звичайної діяльності (ангедонія), неспроможність зосередитись; втома або втрата енергійності; безсоння або сонливість; суттєве збільшення або зменшення маси тіла.

У процесі лікування у I групі деякий час відзначали пригнічений настрій, втому, часткову втрату задоволеності життям. У підгрупах IIa та IIb відзначено тільки втому.

На фоні зміни настрою, самопочуття, високого рівня тривожності, тривалих негативних емоцій можуть розвиватись депресивні розлади. Для діагностики та диференціальної діагностики цих станів була використана методика Зунге (адаптація Т.И. Балашовой, 1987). За даною методикою рівень депресії коливався у межах 20–80 балів. Істинно депресивний рівень відповідає 70 балам і більше; рівень 60–69 балів відповідає субдепресивному стану або замаскованій депресії; легкій депресії ситуативного або невротичного генезу відповідають рівні у 50–59 балів та стан без депресії відповідно знаходиться у межах не більше 50 балів.

Отримані результати представлені в табл. 3.

Для пацієнок з міомою матки у репродуктивному віці характерна замаскована депресія (43,0%; 35,3%; 44,4% відповідно по групах) та легка депресія невротичного генезу (36,6%; 45,1%; 18,9% відповідно). Більш глибокі зміни – істинно депресивний стан – був виявлений у жінок з консервативним лікуванням – в 10,7% випадків, а у групі з хірургічним лікуванням відповідно у 13,7% та 27,8%, що потребувало невідкладних

Рівень депресивних змін у жінок з міомою матки, п (%)

Рівень депресії	I група, n=93	II група, n=141	
		IIa підгрупа, n=51	IIб підгрупа, n=90
Істинно депресивний стан	10 (10,7)	7 (13,7)	25 (27,8)
Субдепресивний стан або замаскована депресія	40 (43,0)	18 (35,3)	40 (44,4)
Легка депресія ситуативного або невротичного генезу	34 (36,6)	23 (45,1)	17 (18,9)
Стан без депресії	9 (9,7)	3 (5,9)	8 (8,9)

Таблиця 4

Рівень невротизації за методикою К. Хека та И.Х. Хесса у жінок з міомою матки, п (%)

Рівень невроту (бали)	I група, n=93	II група, n=141	
		IIa підгрупа, n=51	IIб підгрупа, n=90
Дуже високий (81 і менше)	3 (3,22)	-	7 (7,8)
Високий (41–80)	12 (12,9)	8 (15,7)	11 (12,1)
Підвищений (21–40)	16 (17,2)	10 (19,6)	17 (18,9)
Невизначений (-20 +10)	29 (31,2)	17(33,3)	25 (27,8)
Знижений (+11 +40)	15 (16,13)	7(13,73)	15 (16,7)
Низький (+41 +80)	7 (7,53)	7 (13,73)	10 (11,1)
Дуже низький (+81 і більше)	11 (11,82)	2 (3,94)	5 (5,6)

заходів корекції психологічного стану. Ураховуючи виявлені зміни у реабілітаційний період були застосовані методи ауто-тренінгу, сімейного тренінгу, седативні препарати. Це привело до позитивних змін, які більше були виражені у IIб підгрупі.

Так само, як методика САН (самопочуття, активність, настрій) є експрес-діагностикою психосоматичних змін, так і методика К. Хека та И.Х. Хесса є експрес-діагностикою невроту у жінок з міомою матки.

Отримані результати представлені в табл. 4.

За високого рівня невротизації (висока за абсолютними величинами, не за негативною оцінкою) може спостерігатись емоційна збудливість, що переходить до негативних переживань (тривожність, напруженість, роздратованість, підвищена подразливість), – була виявлена у I групі (3,22%) та у IIб підгрупі (7,8%). Значну роль у цьому можуть відігравати як внутрішні, так і зовнішні фактори. Крайній рівень невротизації може бути проявом дезадаптованості у загальносоціальному сенсі.

При низькому рівні невротизації (висока за абсолютною величиною позитивна оцінка) відзначається емоційна стійкість та позитивний фон основних переживань (спокій, оптимізм). Ці позитивні емоції більш притаманні пацієнткам у групах – відповідно 11,82%, 3,94%, 5,6%, що може свідчити про продуманий, пережитий страх і чітко визначений подальший шлях. Також необхідно зазначити, що такі стани спостерігаються після тривалої психокоригувальної терапії.

Отже, дуже високий та високий рівень тривожності є підґрунтям для розвитку більш значних змін – неврозів, астенічних синдромів та, у подальшому, можливою основою розвитку психосоматичної патології. Тому, враховуючи виявлені суттєві зміни, у певній категорії пацієнтів був застосований індивідуальний підхід з урахуванням індивідуальних особливостей хворої, її сімейного анамнезу та психосоматичних порушень в організмі.

За результатами проведених досліджень встановлено, що пацієнтки з міомою матки залежно від тривалості захворювання, ступеня розвитку патологічного процесу, змін у репродуктивній сфері, порушення інших органів і систем, сімейного анамнезу мали порушення психоемоційного стану. Це своєю чергою негативно впливало на якість життя, пов'язаного зі здоров'ям. Проведене вивчення ефективності лікування. У кож-

ній групі жінок з міомою матки виявили позитивні тенденції у зміні психоемоційного стану та у більш віддалений період реабілітації, покращення якості життя, пов'язаного зі здоров'ям.

ВИСНОВКИ

Отже, проведені дослідження свідчать, що для діагностики змін у психоемоційній сфері необхідно у першу чергу вивчати емоційну сферу, зміни настрою, самопочуття та активності. Застосовувати більш складні психотести, що розкривають такі особливості особистості, як стресостійкість та соціальна адаптація. Також вивчати рівні тривожності та результати диференціальної діагностики депресивних станів [13].

Зміни психоемоційного фону та прояви психосоматичних порушень у даного контингенту хворих залежать як від зовнішніх, так і внутрішніх факторів і можуть виражатись у підвищеній тривожності, невротизації, зміні самопочуття, активності, настрою.

Отримані дані свідчать, що всі жінки відчували наявність чіткого психологічного дискомфорту, який частково зберігся в реабілітаційний період у групі хірургічного лікування. Теж саме стосується і порушення спроможності виконувати певну роботу або навчатися. Отже, жінки з міомою матки мають психологічні зміни, які супроводжуються порушенням спроможності до виконання певних дій – часткова втрата або зниження працездатності. Такі стани необхідно диференціювати з неврозами та депресивними станами.

За допомогою методик «критерії депресії DSM-IV», Зунге, К. Хека та И.Х. Хесса підтверджені депресивні зміни у жінок з міомою матки у кожній із груп, що є підґрунтям для розвитку більш значних порушень – неврозів, астенічних синдромів та, у подальшому, можливою основою для розвитку психосоматичної патології. Тому, враховуючи виявлені суттєві зміни, у певній категорії пацієнок був застосований індивідуальний підхід з урахуванням індивідуальних особливостей хворої, її сімейного анамнезу та психосоматичних змін в організмі. Це у подальшому дозволило суттєво покращити стан хворих.

Проведені дослідження дозволили виявити у процесі лікування значні позитивні тенденції у підгрупі із застосуванням комбінованого лікування.

Сведения об авторах

Корнацкая Алла Григорьевна – Отделение реабилитации репродуктивной функции женщин ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 489-47-41. E-mail: alla.kornatska@gmail.com

Даниленко Елена Григорьевна – Отделение реабилитации репродуктивной функции женщин ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Флаксемберг Майя Аркадьевна – Отделение реабилитации репродуктивной функции женщин ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Жилка Н.Я. Інноваційні підходи до лікування лейоміоми матки / Жилка Н.Я. // Здоровье женщины. – К., 2016. – № 7 (113). – С. 16–22.
- Шаповалова А.И. Лейомиома матки и репродукция / А.И. Шаповалова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68 (1). – С. 93–101.
- Доброхотова Ю.Э. Миома матки. Безоперационное лечение / Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Гончаров И.Ю. // РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – № 2. – С. 3–6.
- Запороженко М.Б. Лейомиома матки – алгоритмы лечения женщины репродуктивного возраста / Запороженко М.Б. // Здоровье женщины. – 2015. – № 5 (101). – С. 55–58.
- Петрюк П.Т. Психосоматические расстройства, вопросы дефиниции и классификации / Петрюк П.Т., Якущенко И.Я. // Вестник Ассоциации психиатров Украины. – 2015. – № 3–4. – С. 133–140.
- Психосоматическая патология, классические теории, современные концепции концепции / Близнюк А.И. // Медицинские новости. – 2017. – № 10. – С. 10–15.
- Ng Q.X. Clinical use of Hypericum perforatum (St.John'swort) in depression: a meta-analysis/ Ng Q.X., Ven Katanarayanan N., Ho C.Y. // J.Affect. Disord. 2017. – 210:211-221.
- Даниленко О.Г. Психосоматичні зміни у жінок з лейоміомою матки/ Даниленко О.Г. // Здоровье женщины. – 2015. – № 10 (106). – С. 139–143.
- Полякова Д.С. Современный подход к терапии психосоматических заболеваний с помощью препарата седаристон/ Полякова Д.С. // Часопис. – 2019. – 4 (1) (132). – VII-VIII.
- Великанова Л.П. Психосоматические расстройства: современное состояние проблемы/ Великанова Л.П., Шевченко Ю.С. / Великанова Л.П. // Российский психиатрический журнал. – 2016. – 4 (32). – С. 680-89.
- Бурчинский С.Г. Тревожно-депрессивные расстройства при неврологической патологии: стратегии и возможности фармакотерапии / Бурчинский С.Г. // Укр. Мед. Часопис. – 2016. – 5 (115): 69–74.
- <https://uk.wikipedia.org/wiki/>
- Психосоциальная дезадаптация и когнитивные нарушения / Фролова Ю.Г. – М., 2016. – 153 с.

Статья поступила в редакцию 31.08.2020

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



Макросомія плода: акушерські, психологічні та соціальні аспекти

С.І. Жук, О.Д. Щуревська

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

Одним з основних маркерів соціально неблагополучної вагітності є антропометричні показники новонароджених. Вони віддзеркалюють соціальні проблеми в цілому, якість і доступність медичної допомоги, а не тільки вузькопрофільні медичні проблеми ускладненої гестації. **Мета дослідження:** визначення факторів ризику виникнення макросомії плода під час вагітності з високим рівнем психосоціального стресу.

Матеріали та методи. Проведено аналіз перебігу вагітності і пологів, оцінено демографічні і медичні фактори ризику виникнення макросомії плода у 140 вагітних з різним рівнем психосоціального стресу. Усі вагітні були розподілені на дві групи: 1-а група (основна) – 56 жінок – вимушених переселенок з Луганської і Донецької областей, 2-а група – 84 жінки, розроджені у КМПБ № 2, які, за даними анкетування і психологічного тестування, мали низький та помірний рівень стресу (шкали Л. Рідера, Спілбергера–Ханіна).

Результати. Основною причиною народження дітей з великою масою тіла в обох групах став гестаційний цукровий діабет (ГЦД). Для жінок–вимушених переселенок характерна пізня маніфестація порушення толерантності до вуглеводів і вища частота патологічного збільшення маси тіла. У таких вагітних чоловіча стать новонароджених є фактором ризику виникнення макросомії. Розродження у жінок з макросомією плода супроводжується високою частотою ускладнень і патологічних пологів.

Заключення. Частота народження дітей з великою масою тіла у жінок–вимушених переселенок вища, ніж у жінок з низьким ризиком психосоціального стресу. До факторів ризику у цієї групи вагітних належать: рівень стресового навантаження і поведінкові особливості реагування на стрес, порушення толерантності до вуглеводів внаслідок ГЦД, патологічне збільшення маси тіла внаслідок нераціонального харчування і чоловіча стать плода.

Ключові слова: макросомія, вагітність, пологи, жінки–вимушені переселенки, психосоціальний стрес, гестаційний цукровий діабет, збільшення маси тіла.

Fetal macrosomia: obstetrical, psychological and social aspects

S.I. Zhuk, O.D. Shchurevska

One of the main markers of socially unfavorable pregnancy is anthropometric indicators of newborns. They reflect not only the narrow medical problems of complicated gestation but also social problems in general, the quality and access to the medical care.

The objective: to determine the risk factors for fetal macrosomia in pregnancy with high levels of psychosocial stress.

Materials and methods. The course of pregnancy and childbirth, demographic and medical risk factors for a fetal macrosomia were analyzed in 140 pregnant women with different levels of psychosocial stress. They were divided into 2 groups: 1 group (main) – 56 women–forced migrants from Luhansk and Donetsk regions, 2 group – 84 women with low and moderate level stress according to the questionnaires and psychological tests (L. Reeder, Spielberg–Khanin scale).

Results. Gestational diabetes was the main reason for the birth of heavy children in both groups. Women–forced migrants had late manifestation of impaired tolerance to carbohydrates and a higher frequency of pathological weight gain. Male neonates are at risk for macrosomia. Childbirth in women with macrosomia is accompanied by a high frequency of complications and abnormal births.

Conclusions. The frequency of births of macrosomic children in women - forced migrants is higher than in women at low risk of psychosocial stress. Risk factors in this group of pregnant include: the level of stress and behavioral responses to stress, impaired carbohydrate tolerance due to gestational diabetes, abnormal weight gain due to malnutrition and male sex of the fetus.

Keywords: macrosomia, pregnancy, childbirth, women–forced migrants psychosocial stress, gestational diabetes, weight gain.

Макросомия плода: акушерские, психологические и социальные аспекты

С.И. Жук, О.Д. Щуревская

Одним из основных маркеров социально неблагополучной беременности являются антропометрические показатели новорожденных. Они отражают социальные проблемы в целом, качество и доступность медицинской помощи, а не только узкопрофильные медицинские проблемы осложненной гестации.

Цель исследования: определение факторов риска возникновения макросомии плода при беременности с высоким уровнем психосоциального стресса.

Материалы и методы. Проведен анализ течения беременности и родов, оценены демографические и медицинские факторы риска возникновения макросомии плода у 140 беременных с различным уровнем психосоциального стресса. Все беременные были разделены на две группы: 1-я группа (основная) – 56 женщин–вынужденных переселенок из Луганской и Донецкой областей, 2-я группа – 84 женщины, родоразрешенные в КМПБ № 2, с низким и умеренным уровнем стресса по данным анкетирования и психологического тестирования (шкалы Л. Ридера, Спилбергера–Ханина).

Результаты. Основной причиной рождения детей с большой массой тела в обеих группах стал гестационный сахарный диабет (ГСД). Для женщин–вынужденных переселенок поздняя манифестация нарушения толерантности к углеводам и высокая частота патологического увеличения массы тела. У таких беременных мужской пол новорожденных является фактором риска возникновения макросомии. Родоразрешение у женщин с макросомией плода сопровождается высокой частотой осложнений и патологических родов.

Заключение. Частота встречаемости детей с большой массой тела у женщин–вынужденных переселенок выше, чем у женщин с низким риском психосоциального стресса. К факторам риска у этой группы беременных относятся: уровень стрессовой нагрузки и поведенческие особенности реагирования на стресс, нарушение толерантности к углеводам в результате ГСД, патологическое увеличение массы тела вследствие нерационального питания и мужской пол плода.

Ключевые слова: макросомия, беременность, роды, женщины–вынужденные переселенки, психосоциальный стресс, гестационный сахарный диабет, увеличение массы тела.

Вивчення проблеми перинатального стресу має надзвичайну актуальність, враховуючи його доведені несприятливі ефекти на перебіг вагітності і пологів, вплив на стан внутрішньоутробного плода і новонародженого, наявність важкопрогнозованих віддалених ефектів протягом всього постнатального періоду.

Виділяють дві основні групи перинатальних стресів: специфічний стрес, пов'язаний з настанням і переживанням самої вагітності, і психосоціальний стрес, пов'язаний з несприятливими подіями, реаліями повсякденного життя, які набувають домінуючого значення. Кожен з них може реалізовуватись як ізольовано, так і потенціювати дію інших. Проте якщо специфічний стрес, пов'язаний з переживанням вагітності, і його наслідки на сьогодні досить добре вивчені і розроблені коригувальні програми, то психосоціальний стрес під час гестації є абсолютно практично некерований і непрогнозований.

Відомо, що психосоціальний стрес у матері може збільшити ризик передчасних пологів і пов'язані з цим вищі дитячу смертність та фізичну, а також психічну захворюваність. Незважаючи на те що багато плодів виявляються стійкими до стресових впливів, перспективне лонгітудинальне дослідження свідчить про те, що вагітні з перинатальною тривожністю та депресією мають потомство з більшим у 2 рази ризиком виникнення психічних розладів (наприклад розладом гіперактивності з дефіцитом уваги або тривожністю). Цей ефект триває з дитинства до підліткового віку. Пренатальний психосоціальний стрес для матері також пов'язаний з невеликим, але статистично значущим зниженням показників коефіцієнта інтелекту та менш розвиненим мовним розвитком у 5,5 року, а також більшою ймовірністю розвитку аутистичних рис у дітей шкільного віку [7].

Напрямок даного пошуку був зумовлений реаліями нашого життя і досвідом практичної роботи, пов'язаної з веденням вагітності і пологів у жінок групи вкрай високого ризику виникнення психосоціальних стресів. Протягом останніх 5 років наш пологовий будинок надає допомогу вагітним–вимушеним переселенкам з Луганської і Донецької областей, тому було напрацьовано і проаналізовано досить великий матеріал щодо особливостей перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду у них, а також перинатальних результатів. Численні негаразди, пов'язані зі зміною місця проживання, фінансовими труднощами, проблемами в особистому житті і оточенні, є джерелом надмірного стресового навантаження у даної групи жінок.

Одним з основних маркерів соціально неблагополучної вагітності є антропометричні показники новонароджених. Вони є віддзеркаленням соціальних проблем в цілому, якості і доступності медичної допомоги, а не тільки вузькопрофільних медичних проблем ускладненої гестації.

Згідно з даними літератури і наших досліджень [9,10], при стресовій вагітності спостерігається тенденція до зменшення маси тіла новонароджених внаслідок зростання частоти передчасних пологів і народження дітей з низькою масою тіла із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода. Але у щоденній практичній роботі було звернуто увагу на значну кількість жінок–вимушених переселенок з макросомією плодів (≥ 4000 г) – групу високого перинатального і акушерського ризику.

Мета дослідження: визначення факторів ризику виникнення макросомії плода під час вагітності з високим рівнем психосоціального стресу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено аналіз перебігу вагітності і пологів, оцінено демографічні і медичні фактори ризику виникнення макросомії плода у вагітних, що були розроджені у КМПБ № 2. Усі вагітні розподілені на дві групи:

1-а група (основна) – 56 жінок–вимушених переселенок з Луганської і Донецької областей,

2-а група (84 жінки) – жінки, розроджені у КМПБ № 2, які за даними анкетування, психологічного тестування мали низький та помірний рівень стресу (шкали Л. Рідера, Спілбергер–Ханіна).

Критерії включення:

- одноплідна вагітність,
- термін вагітності ≥ 37 тиж,
- відсутність психічної, тяжкої екстрагенітальної та інфекційної патології.

Критерії виключення:

- багатоплідна вагітність,
- термін вагітності < 37 тиж,
- наявність психічної, тяжкої екстрагенітальної та інфекційної патології.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед демографічних факторів ризику макросомії не виявлено статистично достовірної різниці між групами за віком та паритетом, хоча у групі жінок–вимушених переселенок дещо переважали зрілі першороділлі.

Антропометричні параметри новонароджених лише на 18–20% залежать від генетичних факторів, а на 80% – від таких факторів: ускладнення вагітності, екстрагенітальна патологія, стреси, харчування тощо. Тому до основних факторів ризику виникнення макросомії у плода належать ожиріння у матері, надмірне збільшення гестаційної маси тіла та гестаційний діабет, кожен з яких виділяють як незалежний фактор. Відповідно до отриманих даних, основною причиною

Таблиця 1

Демографічні показники вагітних обстежених груп

Показник	1-а група, n=56	2-а група, n=84
Вік, роки	29,75 \pm 3,85	26,97 \pm 3,52
Першороділлі, n (%)	46 (82,1)	62 (79,1)
Повторнороділлі, n (%)	10 (17,8)	22 (20,9)
ІМТ, кг/м ²	24,03 \pm 3,47	26,96 \pm 3,37
Прибавка маси тіла протягом вагітності	15,58 \pm 4,3	13,66 \pm 2,47
Гестаційний діабет (ГД), n (%)	II триместр	5 (8,9)
	III триместр	11 (19,6)
	Разом	16 (28,6)
Гестаційний діабет (ГД) при попередній вагітності, n (%)	2 (3,6)	2 (2,4)

Примітка. p>0,05.

народження дітей з великою масою тіла в обох групах став гестаційний цукровий діабет (ГЦД).

Основою патогенезу фетальної макросомії при ГЦД є гіперглікемія матері. Вона призводить до фетальної гіперглікемії, внаслідок чого стимулюється посилений синтез власного інсуліну, який не проникає через плаценту. Одночасна гіперглікемія (субстрат) і гіперінсулінемія (анаболічний гормон) зумовлюють накопичення жирової тканини і білка у плода, посилюють синтез соматотропного гормону (СТГ) через стимуляцію соматомедин-інсуліноподібних факторів росту.

Згідно з Наказом № 417 від 15.07.2011 року, скринінг на гестаційний діабет проводять у жінок, які мають чинники ризику відразу після їхнього виявлення або за їхньої відсутності – у терміні 24–28 тиж вагітності, коли активно починають синтезуватися гормони плаценти (плацентарний лактоген, прогестерон), що мають контрінсуліновий ефект. Тому саме цей термін і використовується для діагностики маніфестації даного ускладнення. Гестаційний діабет належить до групи метаболічних захворювань, одним з проявів якого є ожиріння. Як видно з табл. 1, жінки 2-ї групи мають вищий вихідний індекс маси тіла до вагітності, що автоматично відносить їх до групи ризику і дозволяє раніше встановити діагноз і почати профілактичні заходи.

У жінок-вимушених переселенок майже у 4 рази частіше діагноз гестаційного діабету встановлювали практично при доношеній вагітності. Як відомо, ріст і розвиток плода не є сталим протягом вагітності, зокрема набір близько 60% його маси відбувається у III триместрі. На антенатальному етапі діагноз макросомії встановлюється за даними гравідометрії чи ультразвукового дослідження, що надалі потребує проведення розширеного скринінгу для визначення її причини. Тому діагноз порушення толерантності до вуглеводів у цієї групи жінок встановлювали після встановлення діагнозу макросомії, що унеможливило у них проведення профілактичних заходів.

Можна визначити прямі і опосередковані фактори пізньої маніфестації / діагностики ГЦД у жінок-вимушених переселенок.

До прямих факторів належать наростання синтезу плацентарних гормонів з прогресуванням вагітності і контрінсуліний ефект кортизолу на фоні хроніостресу. Глюкокортикоїди є основними гормонами стресу. Як зазначають М. O'Donnell і М. Meaney (2017) у своєму мета-аналізі, ці гормони справляють вплив на варіабельність росту плода як посередники зв'язку між материнськими негараздами та внутрішньоутробним розвитком потомства.

Комплексні огляди результатів різних досліджень свідчать про залежність росту плода від стресу матері і її психічного здоров'я. Численні варіанти проблем матері, включаючи неправильне харчування, стресові події та посилення симптомів тривожності чи депресії активізують «медіатори стресу», зокрема глюкокортикоїди та прозапальні цитокіни, що регулюють результати народження [4].

До опосередкованих факторів можна віднести особливості психологічного статусу даних жінок, який характеризується високим рівнем тривожності, недооціненням або переоціненням свого стану і ступеня відповідальності, некритичним до себе ставленням, загальною особистісною незрілістю з формальним ставленням до вагітності [5, 6]. Це реалізувалося у певних поведінкових аспектах: у кожному другому випадку ці жінки пізно ставали на облік, що змінювало графіки проведення скринінгів і сприяло запізненому встановленню діагнозу, нерегулярному її відвідуванню, відсутності або несвоєчасному проведенні профілактичних заходів, основними з яких є модифікація способу життя і харчування.

Нераціональне і неправильне харчування, прогресування гіподинамії зі збільшенням терміну вагітності є причиною не тільки патологічного збільшення маси тіла у цих жінок у III триместрі, що зумовлює наростання інсулінорезистентності, але і самостійною причиною виникнення макросомії плода. Адже в основі однієї з поведінкових реакцій людини на стрес є гіперфагія, оскільки глюкокортикоїди стимулюють гіпоталамічні центри голоду («лодина може заїдати стрес») [3]. За визначеними даними, кожна четверта жінка-вимушена переселенка має патологічні показники набору маси тіла [10]. Ці дані співпадають з даними С.В. Williams (2014), згідно з якими у вагітних з соціально неблагополучною вагітністю спостерігається інтенсивніше збільшення маси тіла і більш часте народження дітей з великою масою тіла [8].

Тому лікарі, які на амбулаторному етапі спостерігають за жінками з високим рівнем психосоціальних стресів, повинні виділяти у них групу ризику народження дітей з великою масою тіла з раннім скринінгом, проведенням інформаційної роботи щодо раціонального харчування і контролю збільшення маси тіла у даних вагітних.

Тенденція до зростання частоти макросомії плода спостерігається у всіх країнах. За нашими даними, щороку близько 10% пологів закінчуються народженням дітей з масою тіла більше 4000 г. Це досить часто вимагає додаткових людських і матеріальних ресурсів для попередження і корекції ускладнень. У роділей-вимушених переселенок частота народження дітей з великою масою тіла дещо вища, коливаючись у межах 12–14% (у середньому близько 12,7%). Статистично достовірної різниці між групами за масою тіла та станом новонароджених не виявлено, що може бути пов'язано з досить незначною кількістю дітей з вкрай високою масою тіла (≥ 4500 г).

Під час дослідження результатів розродження було звернуто увагу на ще один фактор ризику розвитку макросомії – гендерну різницю плодів між групами (табл. 2). Після Другої світової війни у Німеччині і Франції з'явилося чимало публікацій, у яких повідомлялось про те, що в періоди соціально неблагополуччя збільшується кількість народжених дітей чоловічої статі. За нашими даними, в цілому у жінок-виму-

Таблиця 2

Характеристика розродження жінок обстежених груп

Показник		1-а група, n=56	2-а група, n=84
Термін пологів, тиж		39,78±1,28	39,12±1,1
Маса тіла новонароджених, г		4132,14±162,7	4068,4±129,12
Стать новонароджених	Хлопчики	34 (60,7)	43 (51,2)
	Дівчатка	22 (39,3)	41 (48,8)
Розродження per vias naturales		40(71,4)	64 (76,2)
Індукція пологів		4 (7,1), з них 1 пологи – per vias naturales, 3 – кесарів розтин	4 (4,7), з них 2 пологів – per vias naturales, 2 – кесарів розтин
Кесарів розтин	Ургентний	10 (17,9)	11 (13,1)
	Плановий	6 (10,7)	9 (10,7)
	Разом	16 (28,6)	20 (23,8)

шених переселенок співвідношення хлопчики : дівчатка=1:1 [10], але у групі дітей з великою масою тіла дійсно переважають хлопчики (60,7%). Неможливо прослідкувати причинно-наслідковий зв'язок з рівнем перенесеного матір'ю стресу і статтю плода, проте встановлено взаємозв'язок між статтю плода і макросомією. Тестостерон плодів чоловічої статі справляє контрінсулярний ефект, що може бути однією з причин порушень толерантності до вуглеводів як патогенетичного механізму даного ускладнення.

Пологи з великим плодом належать до пологів високого ризику ускладнень і кількості патологічних розроджень. Згідно з нашими даними, частота кесарева розтину щороку становить у середньому близько 16%, тоді як у жінок з макросомією плода – майже у кожній 3–4-ї жінки. Це створює як короткострокові, так і віддалені проблеми.

До короткострокових належать безпосередні наслідки для організму породіллі (більша крововтрата, післяопераційний біль, зростання ризику інфекційних ускладнень, психологічні проблеми), дитини (відстрочене грудне вигодовування, більше медикаментозне навантаження і ін.), матеріальне і ресурсне навантаження на стаціонар. Дещо вищий відсоток оперативних пологів у 1-й групі може бути пов'язаний з паритетом (перші пологи у жінок старшої вікової групи). Проте, оскільки більшість з жінок мають перші пологи, це створює додаткові проблеми при виношуванні наступних вагітностей і наступних пологів.

Серед показань до кесарева розтину при макросомії плода на першому місці знаходиться тазово-головна диспропорція, що практично всіма лікарями вважається непередбачуваною причиною. Але, проаналізувавши причини макросомії і особливості перебігу вагітності, вважаємо, що при своєчасній діагностиці тенденції до формування великого плода, прове-

денні профілактичних заходів у даних жінок можна отримати позитивний результат.

Дещо спірним є питання щодо термінів розродження при макросомії. Допологових маркерів прогнозування результату пологів при великому плоді в акушерстві не існує, в тому числі і ультразвукових. Тому при задовільному стані плода і матері вагітність пролонгується. Але при індукції пологів з приводу перенесеної вагітності у жінок з макросомією плода існує високий ризик оперативного їх завершення. Тому, можливо, потрібно індивідуально і зважено у кожному випадку розглянути тактику ведення пологів і роботи вибір на користь програмованих у терміні близько 40 тиж.

Пологи через природні пологові шляхи у жінок з макросомією плода є тривалішими і більш травматичними для матері (у кожному третьому випадку реєстрували акушерський травматизм), випадків травматизму новонароджених не було.

ВИСНОВКИ

Розродження у жінок з макросомією плода супроводжується більш високою частотою оперативних і травматичних пологів. Частота народження дітей з великою масою тіла у жінок – вимушених переселенок вища, ніж у жінок з низьким ризиком психосоціального стресу. До факторів ризику у цієї групи вагітних належать: рівень стресового навантаження і поведінкові особливості реагування на стрес, порушення толерантності до вуглеводів внаслідок ГЦД, патологічне збільшення маси тіла внаслідок нераціонального харчування і чоловіча стать плода, що потрібно враховувати під час моніторингу їхньої вагітності.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – Кафедра акушерства, гинекології і медицини плода Национальної медичинської академії послєдипломного образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: fetalmedic@ukr.net, zhuksvitlana@ukr.net

ORCID: 0000-0003-1565-8166

Щуревская Оксана Дмитриевна – Кафедра акушерства, гинекології і медицини плода Национальної медичинської академії послєдипломного образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: oksanaschurevska@ukr.net

ORCID: 0000-0002-7236-348X

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Agudelo-Espitia, V., Parra-Sosa, B. E., & Restrepo-Mesa, S. L. (2019). Factors associated with fetal macrosomia. *Revista de saude publica*, 53, 100. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2019053001269>
- Alberico, S., Montico, M., Barresi, V., Monasta, L., Businelli, C., Soini, V., Erenbourg, A., Ronfani, L., Maso, G., & Multicentre Study Group on Mode of Delivery in Friuli Venezia Giulia (2014). The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study. *BMC pregnancy and childbirth*, 14, 23. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-23>
- Epel, E.S., Jimenez, S., Brownell, K.D., Stroud, L., Stoney, C.M., & Niaura, R.S. (2004). Are stress eaters at risk for the metabolic syndrome? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1032, 208-10.
- O'Donnell K.J., Meaney M.J. (2017) Fetal Origins of Mental Health: The Developmental Origins of Health and Disease Hypothesis. *Am.J Psychiatry*. 174: 319-328 <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16020138>
- Hill B, McPhie S, Fuller-Tyszkiewicz M, Gillman MW, Skouteris H. (2016) Psychological Health and Lifestyle Management Preconception and in Pregnancy. *Semin Reprod Med*.34(2):121-8. doi: 10.1055/s-0036-1571352
- Щуревська О.Д., Жук С.І. (2016). Рівень тривожності у вагітних в аспекті ускладнень вагітності. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*.1(37):117-122.
- Walsh K., McCormack C.A., WebsterR., Pinto A., Lee S., Feng T., Kravinsky H.S., O'Grady S.M., Tycko B., Champagne F.A., Werner E.A., Liu G., Monk C. (2019) Maternal prenatal stress phenotypes associate with fetal neurodevelopment and birth outcomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 116 (48) 23996-24005. DOI: 10.1073/pnas.1905890116
- Williams, C. B., Mackenzie, K. C., & Gahagan, S. (2014). The effect of maternal obesity on the offspring. *Clinical obstetrics and gynecology*, 57(3), 508–515. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000043>
- Youmna S., Hanan N. (2015). The impact of anxiety and depression during pregnancy on fetal growth and the birth outcome. *Egyptian Journal of Psychiatry*. 36:95–100
- Жук С.І., Щуревська О.Д. (2016). Особливості вагітності і пологів у жінок-вимушених переселенок. *Здоров'я жінки*. 2(108):16–19. doi 10.15574/HW.2016.108.16

Статья поступила в редакцию 19.05.2020

Розміри легень при різних анатомічних варіантах вродженої діафрагмальної грижі у плода

Г.О. Гребінченко, І.Ю. Гордієнко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: порівняння показників легеневих індексів у плодів з різними анатомічними варіантами лівобічної діафрагмальної грижі, визначених під час двовимірного ультразвукового дослідження.

Матеріали та методи. Проаналізовано дані 157 ультразвукових досліджень у 136 плодів як пацієнтів з найбільш типовими анатомічними варіантами лівобічної діафрагмальної грижі. Проводили вимірювання площі легень та гернійованої частки печінки у стандартному поперечному зрізі грудної клітки плода на рівні чотирикамерного зрізу серця з подальшим обчисленням прогностичних легеневих індексів.

Порівняння показників у групах залежно від абдомінальних органів, гернійованих у грудну клітку, проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати. Найбільш чисельною у даному дослідженні виявилась група з герніацією у грудну клітку печінки, шлунка та кишечника (62,5%). У цій групі визначено достовірно менші показники всіх легеневих індексів ($p < 0,0001$). Зокрема, показник відношення площі до очікуваної у даному терміні дорівнював у цих плодів $35,59 \pm 8,8$ та $31,73 \pm 10,51$ у II та III триместрах відповідно. У плодів з герніацією кишечника цей індекс становив $60,67 \pm 10,93$ та $57,37 \pm 7,98$, у плодів з герніацією шлунка та кишечника – $53,20 \pm 7,02$ та $51,77 \pm 9,57$ у II та III триместрах відповідно.

Диференційований аналіз показників легеневих індексів залежно від ступеня герніації печінки зафіксував наявність статистично високодостовірних відмінностей як у II, так і у III триместрах. У групі з герніацією печінки легкого ступеня визначали найбільші розміри легень та легеневі індекси, які наближались до показників у групах без герніації печінки. Найменші показники легеневих індексів відповідно реєстрували у групі з тяжким ступенем герніації печінки.

Заключення. Анатомічний варіант лівобічної діафрагмальної грижі з герніацією у грудну клітку печінки, шлунка та кишечника виявився найбільш частим серед обстежених плодів; у даній групі спостерігалися найменші показники термін-незалежних легеневих індексів. Однак ця група виявилась неоднорідною: за різних ступенів герніації печінки визначали різні ступені гіпоплазії легень. Виявлені достовірні відмінності легеневих індексів у II триместрі можуть стати підґрунтям для раннього оцінювання ступеня тяжкості патологічного процесу і предикції постнатальних наслідків.

Ключові слова: вроджена діафрагмальна грижа, герніація печінки, гіпоплазія легень, розміри легень, пренатальна діагностика.

Lungs' size in different anatomical variant of fetal congenital diaphragmatic hernia

G.O. Grebinichenko, I.Yu. Gordienko

The objective: to compare lung indices in fetuses with different anatomical variants of left-sided congenital diaphragmatic hernia, determined by two-dimensional ultrasound examination.

Materials and methods. Data from 157 ultrasound examinations in 136 fetuses as patients with the most typical anatomical variants of left-sided diaphragmatic hernia were analyzed. The area of the lungs and the herniated liver were measured in the standard cross section of fetal thorax, at the level of a four-chamber view, with following calculation of prognostic indices.

Comparison of indices' means in groups depending on the abdominal organs herniated into fetal chest was performed using Student's t-test.

Results. The most numerous group in our study was one with herniation of the liver, stomach and intestines (62.5%). Significantly lower values of all lung indices were found in this group ($p \leq 0.0001$). In particular, observed-to-expected area ratio equaled to 35.59 ± 8.8 and 31.73 ± 10.51 in these fetuses in II and III trimesters respectively. In fetuses with intestines herniation, this index was 60.67 ± 10.93 and 57.37 ± 7.98 , in fetuses with stomach and intestines herniation – 53.20 ± 7.02 and 51.77 ± 9.57 in II and III trimesters, respectively.

Differential analysis of lung indices depending on the degree of liver herniation showed the presence of statistically highly significant difference in both second and third trimesters. In the group with mild liver herniation, the largest lung sizes and indices were determined, which were similar to values registered in groups without hepatic herniation. The lowest values of all lung indices were registered in the group with severe liver herniation.

Conclusions. The anatomical variant of left diaphragmatic hernia with herniation of liver, stomach and intestines into thorax was the most common among our study population; in this group the lowest values of term-independent lung indices were observed. However, this group turned out to be heterogeneous: with different degrees of liver herniation, different degrees of pulmonary hypoplasia were found. Significant differences in lung indices found in II trimester can become a basis for early assessment of the severity of pathology and prediction of postnatal outcome.

Keywords: congenital diaphragmatic hernia, liver herniation, pulmonary hypoplasia, lung size, prenatal diagnosis.

Размеры легких при различных анатомических вариантах врожденной диафрагмальной грыжи у плода

А.А. Гребиниченко, И.Ю. Гордиенко

Цель исследования: сравнение показателей легочных индексов у плодов с различными анатомическими вариантами левосторонней диафрагмальной грыжи, определенных при двумерном ультразвуковом исследовании.

Материалы и методы. Проанализированы данные 157 ультразвуковых исследований у 136 плодов как пациентов с наиболее типичными анатомическими вариантами левосторонней диафрагмальной грыжи. Проводили измерение площади легких и гернированной части печени в стандартном поперечном срезе грудной клетки плода на уровне четырехкамерного среза сердца с последующим вычислением прогностических легочных индексов.

Сравнение показателей в группах в зависимости от абдомінальных органов, смещенных в грудную клетку, проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты. Наиболее многочисленной в данном исследовании оказалась группа с герниацией в грудную клетку печени, желудка и кишечника (62,5%). В данной группе определены достоверно меньшие показатели всех легочных индексов ($p \leq 0,0001$). В частности, показатель отношения площади к ожидаемой в данном сроке был равен у этих плодов $35,59 \pm 8,8$ и $31,73 \pm 10,51$ во II и III триместрах соответственно. У плодов с герниацией кишечника этот индекс был равен $60,67 \pm 10,93$ и $57,37 \pm 7,98$, у плодов с герниацией желудка и кишечника – $53,20 \pm 7,02$ и $51,77 \pm 9,57$ во II и III триместрах соответственно.

Дифференційований аналіз показателів легочних індексів в залежності від ступеня герніації печені показав наявність статистически високодостовірних різниць як во II, так і в III триместрах. В групі з герніацією печені легкої ступені визначали найбільш великі розміри легких і легочні індекси, які наближались до показателів в групах без герніації печені. Найменші показателі легочних індексів відповідно реєстрували в групі з важкою ступеню герніації печені.

Заключення. Анатомічний варіант лівосторонньої діафрагмальної грижі з герніацією в грудну клітку печені, желудка і кишечника виявився найбільш частим серед обстежених плодів; в даній групі спостерігалися найменші показателі незалежних від строку легочних індексів. Однак ця група виявилася неоднорідною: при різних ступенях герніації визначали різні ступені гіпоплазії легких. Виявлені достовірні різниці легочних індексів во II триместрі можуть стати основою для ранньої оцінки ступеня тяжкості патологічного процесу і предикції постнатальних результатів.

Ключеві слова: вроджена діафрагмальна грижа, герніація печені, гіпоплазія легких, розміри легких, пренатальна діагностика.

Вроджена діафрагмальна грижа (ВДГ) – складна вада розвитку, яка виникає внаслідок порушення формування діафрагми з утворенням дефектів різних розмірів та локалізації; через отвір органи черевної порожнини проникають у грудну клітку (ГК) [7]. Одночасно відбувається прогресуюче комплексне ураження легень, наслідок чого – їхня гіпоплазія та легенева гіпертензія, які є основними причинами захворюваності та смертності при ВДГ [5, 9, 16]. Дихальна недостатність та легенева гіпертензія призводять до порушення стану новонароджених у ранній неонатальний період; часто стан дітей настільки тяжкий, що оперативна корекція не може бути проведена [5, 9].

Механізм формування гіпоплазії легень при ВДГ є складним. Підтверджено високу частоту тяжких первинних уражень легень на боці дефекту (іпсилатеральна легеня) – агенезія, аплазії, порушення лобуляції [16]; виявлено мутації, які можуть спричинювати одночасно і порушення розвитку діафрагми, і гіпоплазію легень [6]. Крім того, абдомінальні органи, що проникають у ГК, обмежують простір, необхідний для нормального росту легень, а дефект діафрагми призводить до порушення дихальних рухів плода, які також є важливою складовою нормального розвитку легень [19]. У результаті прогресує ураження іпсилатеральної легені та формується гіпоплазія легені на протилежному від дефекту боці (контралатеральної). Сформульована гіпотеза «подвійного удару» (dual-hit hypothesis) для опису механізмів ураження легень при ВДГ [15].

Для ВДГ характерним є широкий спектр анатомічних варіантів [1, 7]. Відповідно до анатомічної різноманітності, постнатальні наслідки варіюють від повного одужання після оперативного лікування до тяжкої інвалідності та смерті [5, 7, 9]. Наразі пренатальне оцінювання тяжкості патологічного процесу при ізольованій ВДГ проводять переважно шляхом визначення ступеня гіпоплазії легень плода за допомогою ультразвукових досліджень (УЗД) та магнітно-резонансної томографії (МРТ). Вимірюють розміри легень (лінійні розміри, площа, об'єм) та обчислюють певні співвідношення (індекси) для оцінювання відповідності розмірів легень терміну вагітності, визначення ступеня гіпоплазії та прогнозування постнатальних наслідків [12, 14, 21, 24].

До найбільш вживаних індексів при двовимірному УЗД належать легенево-краніальний (lung-to-head ratio, LHR) та легенево-торакальний (lung-thorax transverse area ratio, L/T R) [12, 21]. LHR є відношенням розрахованої площі легень до окружності головки, він збільшується з терміном вагітності, тому використовується у вигляді відношення показника, визначеного у конкретному випадку, до нормативного у відповідному терміні вагітності (observed to expected LHR, o/e LHR) [14, 21]. L/T R є відношенням площі легень до площі ГК плода і не залежить від терміну вагітності. Індекс передбачає вимірювання обох легень, проте у переважній більшості випадків іпсилатеральна легеня на рівні чотирикамерного зрізу серця не візуалізується [12].

У відділенні медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» розроблені та використовуються для оцінювання прогнозу легенево-феморальний індекс та відношення площі легені до очікуваної у даному терміні, які відрізняються мінімальною кількістю додаткових вимірювань і розрахунків [2, 4].

Герніація печінки у ГК є окремим значущим фактором несприятливого прогнозу; у багатьох дослідженнях доведено

значне зростання летальності у подібних випадках [5, 22]. Існують дані про варіабельність розмірів гернійованої частки печінки, що потребує поглибленого оцінювання. Опубліковано методики кількісного оцінювання ступеня герніації печінки у ГК при МРТ та УЗД [3, 10, 20, 27]. В експериментальних дослідженнях на лабораторних тваринах продемонстровано зворотну кореляцію між об'ємом гернійованої частки печінки та ступенем гіпоплазії легень [18].

Позицію шлунка також використовують у якості пренатального прогностичного маркера. Трьма окремими групами дослідників – з Японії, Європи та США – були запропоновані більш розгорнуті класифікації розташування шлунка у плодів з ВДГ [8, 11, 17]. Схожість всіх класифікацій полягає у тому, що інтраабдомінальне розташування шлунка асоціюється з найкращим прогнозом, а візуалізація шлунка у правій половині ГК, ближче до хребта (позаду від рівня атріовентрикулярних клапанів), є маркером вкрай негативного прогнозу [25]. Також Sananes та співавтори називають визначення позиції шлунка у плодів з ВДГ непрямим способом оцінювання герніації печінки – у їхньому дослідженні варіант класифікації за Cordier засвідчив перевагу над варіантом Kitano [26].

У статтях про дослідження, присвячені ролі анатомічних варіантів ВДГ згідно з позицією шлунка та печінки, більше уваги приділяється неонатальним наслідкам. Розміри легень у цих дослідженнях вимірювали переважно наприкінці II триместра. Або у III триместрі. Під час вагітності існують два етапи проведення ретельного оцінювання прогнозу при вроджених вадах розвитку – у II триместрі, коли приймається рішення про подальше ведення вагітності (19–22 тиж), та у III триместрі, коли обираються термін, місце та спосіб розродження (переважно після 33 тиж). Важливо розуміти, чи є граничні значення прогностичних індексів універсальними для використання у II та III триместрах. За даними Jani та співавторів, показники o/e LHR у плодів з ВДГ у 22–23 та 32–33 тиж значно не відрізнялись як у групі зі сприятливими, так і в групі з несприятливими наслідками. Автори роблять висновок, що оцінювання прогнозу при ВДГ за показниками індексів є незалежним від терміну вагітності [13].

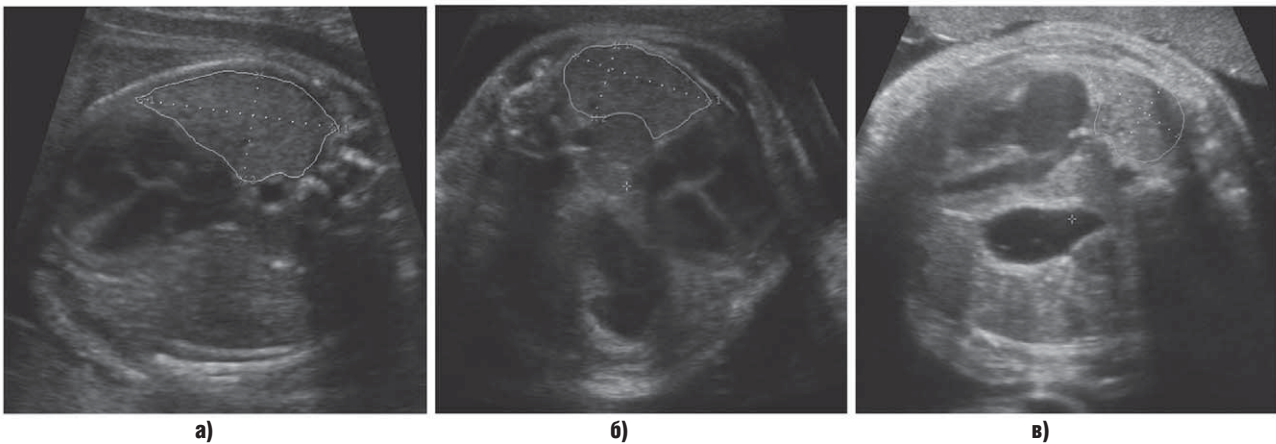
Однак нещодавні дослідження серійних вимірювань легень у плодів з ізольованою лівобічною ВДГ та у здорових плодів встановили, що темпи збільшення площі та показників LHR у динаміці вагітності відрізнялися залежно від наслідків:

- у групі зі сприятливим клінічним результатом (новонароджені вижили) показники площі збільшувались інтенсивніше і LHR прогресивно зростав з терміном вагітності;
- у групі з несприятливими наслідками (новонароджені померли) збільшення показників площі було менш інтенсивним, а показники LHR залишались тими самими [23].

З огляду на дані про збільшення LHR з терміном вагітності у нормі, при розрахунку o/e LHR можна було б очікувати на його прогресивне зменшення у плодів з ВДГ за негативних наслідків.

Отже, дані щодо розмірів легень у різні терміни вагітності при різних анатомічних варіантах ВДГ потребують уточнення.

Мета дослідження: порівняння показників легневих індексів у плодів з різними анатомічними варіантами лівобічної ВДГ, визначених при двовимірному УЗД.



Вимірювання легень у стандартному поперечному зрізі на рівні клапанів серця у плодів з різними анатомічними варіантами вродженої діафрагмальної грижі: а) герніація кишечника; б) герніація кишечника та шлунка; в) герніація кишечника, шлунка та печінки

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У відділенні медицини плода ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М.Лук'янової НАМН України» проведено аналіз даних 157 ультразвукових досліджень 136 плодів як пацієнтів з лівобічною ВДГ, які були обстежені у 2007–2020 рр. УЗД проводили на діагностичних сканерах HDI 4000, ACCUVIX V20EX-EXP, ACCUVIX V10LV-EX.

Під час УЗД виконували діагностику та детальний опис супутньої патології, визначали бік дефекту діафрагми та обсяг проникнення органів черевної порожнини у ГК з акцентом на наявність/відсутність герніації шлунка та печінки. Проводили вимірювання правої, контралатеральної, легені та гернійованої частки печінки у стандартному поперечному зрізі ГК плода на рівні клапанів серця (чотирикамерний зріз серця) – під час огляду або на відповідних архівних знімках високої якості. Вимірювання печінки проводили за методикою обведення її контурів безперервною лінією (manual tracing), вимірювання легені – за методиками обведення контурів та найдовших перпендикулярних діаметрів.

Обчислення LHR, о/е LHR, L/T R, ЛФІ, відношення площі контралатеральної легені до очікуваної у даному терміні, відношення площі гернійованої частки печінки до площі легені проводили згідно з авторськими методиками [2, 3, 4, 12, 14, 21]. Дані плодів із супутньою патологією були враховані

вбірково. Не були включені випадки хромосомних аномалій або тяжких множинних вад розвитку.

Проведено аналіз розрахованих індексів у групах плодів з лівобічною ВДГ залежно від анатомічних варіантів з використанням критерію Стьюдента для середніх показників. Відмінності вважали статистично достовірними при $p < 0,05$. Статистичне оброблення даних виконане за допомогою комп'ютерної програми MS Excel 2010.

Дослідження проведено згідно з принципами Гельсінської декларації. Матеріали дослідження розглядала комісія з питань етики при Інституті на етапі планування НДР.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених випадків ВДГ були сформовані групи плодів з найбільш типовими анатомічними варіантами (рисунком): герніація у ГК лише кишечника (26 плодів – 19,1%), герніація кишечника та шлунка (25 плодів – 18,4%), герніація кишечника, шлунка та печінки (85 плодів – 62,5%). Локалізацію селезінки, надниркової залози та нирки не враховували у даному дослідженні. У II триместрі проведено 67 УЗД, у III триместрі – 90; 20 плодів були обстежені як у II, так і у III триместрах.

Результати обчислення прогностичних легеневих індексів залежно від анатомічного варіанта та терміну вагітності представлено у табл. 1.

Таблиця 1

Показники легеневих індексів у плодів з лівобічною ВДГ у різні терміни вагітності залежно від герніації органів черевної порожнини у ГК

Показник легеневих індексів (M±σ)	Група згідно з органами, що візуалізувались у ГК					
	Кишечник (+/- селезінка)		Шлунок та кишечник (+/- селезінка)		Печінка, шлунок та кишечник (+/- селезінка)	
	II триместр, n=9	III триместр, n=20	II триместр, n=11	III триместр, n=20	II триместр, n=47	III триместр, n=50
Середній термін УЗД, тиж	22,22±2,538	35,35±3,03	20,82±0,98	34,7±1,65	21,14±2,48	34,6±2,88
Легенево-феморальний індекс, %	66,58±7,97 ^Δ	58,41±5,82 [*]	61,87±4,62 ^Δ	53,69±8,39 [*]	47,47±7,71 ^{*Δ}	40,81±7,75 [*]
Відношення площі легені до очікуваної, %	60,67±10,93	57,37±7,98	53,20±7,02	51,77±9,57	35,59±8,8 [*]	31,73±10,51 [*]
о/е LHR (площа), %	60,33±11,19	61,09±7,99	52,64±7,0	55,025±11,05	35,21±8,99 [*]	32,87±10,44 [*]
о/е LHR (діаметри), %	61,22±10,73 [*]	61,78±8,63 [*]	52,45±6,73 [*]	53,735±12,16 [*]	34,31±9,13 [*]	31,67±10,58 [*]
L/T R	0,138±0,023 ^{*Δ}	0,116±0,018	0,117±0,016 [*]	0,104±0,022	0,08±0,02 ^{*Δ}	0,066±0,022 [*]

Примітки: * – різниця щодо показників двох інших груп у відповідному триместрі достовірна; Δ – різниця щодо показників відповідної групи у III триместрі достовірна.

Показники легеневих індексів у плодів з лівобічною ВДГ у різні терміни вагітності залежно від ступеня герніації печінки у ГК

Показник легеневих індексів (M±σ)	Група згідно зі ступенем герніації печінки у ГК					
	Легкий ступінь (ПЛІ < 1,0)		Середній ступінь (1,0 ≤ ПЛІ < 1,5)		Тяжкий ступінь (ПЛІ ≥ 1,5)	
	II триместр, n=3	III триместр, n=5	II триместр, n=17	III триместр, n=15	II триместр, n=27	III триместр, n=30
Середній термін УЗД, тиж	22,83±3,09	35,0±4,24	21,0±1,86	34,07±2,15	21,04±2,74	34,83±2,94
ПЛІ	0,55±0,19*	0,58±0,16*	1,33±0,13*	1,27±0,14*	2,57±0,79* ^Δ	3,42±1,74*
Легенево-феморальний індекс,%	60,25±7,86*	51,60±3,12*	48,55±5,68	44,57±5,39	45,38±7,50 ^Δ	37,13±6,68
Відношення площі легені до очікуваної,%	56,7±18,24*	48,91±5,95*	38,23±3,85*	38,54±7,45*	31,58±5,48* ^Δ	25,46±6,27*
о/е LHR (площа),%	57,75±18,76*	51,21±8,74*	37,69±4,11*	38,96±7,04*	31,14±5,21* ^Δ	26,77±5,86*
о/е LHR (діаметри),%	57,25±18,99*	50,65±9,48*	36,67±4,07*	37,34±7,15*	30,29±5,32* ^Δ	25,66±6,01*
L/T R	0,11±0,014*	0,103±0,016*	0,088±0,011*	0,079±0,015*	0,07±0,01* ^Δ	0,05±0,01*

Примітки: * – різниця щодо показників двох інших груп у відповідному триместрі достовірна; ^Δ – різниця щодо показників відповідної групи у III триместрі достовірна.

Середні терміни УЗД в усіх трьох групах не відрізнялись. Найбільш чисельною у даному дослідженні виявилась група з герніацією у ГК печінки, шлунка та кишечника. У цій групі визначено достовірно менші показники всіх легеневих індексів порівняно з двома іншими групами як у II, так і у III триместрах (p<0,0001). У групах з герніацією у ГК лише кишечника та шлунка і кишечника значення середніх показників також відрізнялись, проте статистичної значущості набули відмінності лише для о/е LHR, розрахованого методом діаметрів, для L/T R у II триместрі, а також для ЛФІ у III триместрі.

Крім того, для ЛФІ були визначені значно менші показники у межах однієї групи у III триместрі порівняно з даними II триместра. ЛФІ є індексом, який враховує найдовший передньозадній діаметр легені, отже, його більш виражене зменшення відображає процес прогресивного обмеження росту контралатеральної легені саме у передньозадньому напрямку. Відсутність статистичної значущості відмінностей ЛФІ у II триместрі може бути пояснена обмеженою кількістю досліджень у групах з герніацією кишечника та шлунка і кишечника.

ВДГ притаманна анатомічна варіабельність навіть у межах однієї групи, зокрема ступінь герніації печінки у ГК може значно відрізнятися [3]. Було проведено диференційований аналіз показників легеневих індексів залежно від ступеня герніації печінки у ГК згідно з розрахованим печінково-легеневим індексом (ПЛІ). Результати представлено у табл. 2.

Середні терміни УЗД у представлених групах не відрізнялись. Найбільш чисельною виявилась група з герніацією печінки у ГК тяжкого ступеня. Порівняння середніх показників легеневих індексів засвідчило наявність статистично високдостовірних відмінностей в усіх досліджуваних групах. Найбільші розміри легень та легеневі індекси визначали у групі з герніацією печінки легкого ступеня; у плодів даної групи вони наближались до значень, які реєстрували у групах плодів без герніації печінки у ГК (див. табл. 1). Найменші показники легеневих індексів відповідно реєстрували у групі з тяжким ступенем герніації печінки. Привертає на себе увагу те, що у III триместрі у даній групі визначали достовірно більші показники ПЛІ та менші легеневі індекси, ніж у II триместрі. Це може бути відображенням прогресивного збільшення розмірів герніюваної частки печінки та значно обмеженого росту контралатеральної легені за наявності великої частки печінки у ГК.

Оцінювання розмірів легень у динаміці вагітності є складним при ВДГ. Цій ваді притаманні пізні звертання та значний

відсоток переривань вагітності. Лише 20 плодів у даній групі були обстежені як у II, так і у III триместрах. Метою цього дослідження було порівняти розміри легеневих індексів, обчислених у II та III триместрах вагітності, у плодів з різними анатомічними варіантами лівобічної ВДГ. Результати досліджень продемонстрували, що при герніації печінки у ГК розміри контралатеральної легені є значно меншими вже у II триместрі вагітності; різниця була статистично високзначущою (p<0,0001). Диференційований аналіз продемонстрував достовірні відмінності розмірів легень залежно від ступеня герніації печінки у ГК, які також проявлялись вже у II триместрі.

При всіх типах ВДГ найбільш сильно обмежується ріст передньозаднього діаметра легень, що знайшло своє відображення у зменшенні ЛФІ. Представлені дані засвідчили, що оцінювання ступеня тяжкості патологічного процесу при ВДГ і предикцію постнатальних наслідків можна проводити до 22 тиж вагітності.

Важливою частиною огляду плодів з діафрагмальною грижею є ідентифікація частки печінки у ГК. У II триместрі існують певні технічні труднощі у зв'язку з низькою ехоконтрастністю та відсутністю характерного анатомічного малюнка печінки. Тому малі значення показників легеневих індексів у плодів з ВДГ можна запропонувати у якості маркера герніації печінки у ГК.

ВИСНОВКИ

Анатомічний варіант вродженої діафрагмальної грижі (ВДГ) з герніацією у грудну клітку кишечника, шлунка та печінки виявився найбільш частим серед обстежених плодів – 62,5%. У даній групі спостерігались найменші показники термін-незалежних легеневих індексів. Однак диференційований аналіз засвідчив, що ця група є неоднорідною, і при різних ступенях герніації визначаються різні ступені гіпоплазії легень. Розміри легень у групі з герніацією печінки легкого ступеня наближались до тих, які реєстрували у плодів з герніацією лише кишечника та шлунка і кишечника. Найменші розміри легень визначали у III триместрі у плодів з тяжким ступенем герніації печінки.

Подальші довготривалі дослідження є необхідними для порівняння пренатальних результатів з постнатальними наслідками у новонароджених та удосконалення способів прогнозування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Сведения об авторах

Гребиниченко Анна Александровна – Отделение медицины плода ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. О.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-92-39, (097) 213-00-83. E-mail: grebinichenko.ganna@gmail.com

ORCID ID (<https://orcid.org/0000-0003-4391-6724>)

Гордиенко Ирина Юрьевна – Отделение медицины плода ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. О.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-92-39

ORCID ID (<https://orcid.org/0000-0001-7594-4880>)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Gordienko IY, Grebinichenko GO, Tarapurova OM, Velychko AV. 2019. Variants of prenatal ultrasound imaging of congenital diaphragmatic hernia in the fetus. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy*. 4: 12-21. [Гордієнко ІЮ, Гребініченко ІО, Тарাপурова ОМ, Величко АВ. (2019). Варіанти пренатальної ультразвукової картини при вродженій діафрагмальній килі у плода. *Лучевая диагностика, лучевая терапия*. 4: 12-21]. <http://rdr.com.ua/index.php/journal/article/view/242>
- Gordienko IY, Grebinichenko GO, Slepov O K, Veselskiy VL, Tarapurova OM, Nidelchuk OV, Nosko AO. 2013. New lungtofumur index in prenatal diagnosis of fetal lung hypoplasia. *Health of woman*. 9: 143-146. [Гордієнко ІЮ, Гребініченко ІО, Слепов ОК, Весельський ВЛ, Тарাপурова ОМ, Нідельчук ОВ, Носко АО (2013). Новий легенево-феморальний індекс в пренатальній діагностиці гіпоплазії легень у плода. *Здоровье женщины*. 9: 143-146].
- Grebinichenko GO, Gordienko IY, Tarapurova OM, Slepov OK. 2019. Two-dimensional ultrasound examination for assessment of the degree of liver herniation into the chest in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 4(80): 10-15. [Гребініченко Г. О., Гордієнко І. Ю., Тарাপурова О. М., Слепов О. К. (2019). Можливості двовимірного ультразвукового дослідження для оцінки ступеня герніації печінки в грудну клітку при вродженій діафрагмальній килі у плода *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 4(80): 10-15]. doi 10.15574/PP.2019.80.10
- Grebinichenko GO, Gordienko IY, Tarapurova OM, Slepov O K, Veselskiy VL, Nidelchuk OV, Nosko AO Velychko AV. 2014. An assessment of the degree of fetal lung hypoplasia with two-dimensional ultrasound. *Perinatologiya i pediatriya*. 3: 21-25. [Гребініченко ГО, Гордієнко ІЮ, Тарাপурова ОМ, Слепов ОК, Весельський ВЛ, Нідельчук ОВ, Носко АО, Величко АВ (2014). Визначення ступеня гіпоплазії легень у плода при двовимірному ультразвуковому дослідженні. *Перинатологія та педіатрія*. 3: 21-25]. doi 10.15574/PP.2014.59.21.
- Slepov OK, Ponomarenko OP, Soroka VP, Slepova LF, Khristenko W, Gordienko IY, Tarapurova OM, Lutsenko SV, Dzham OP, Zhuravel AO. 2011. Prychyny pryrodnoji smertnosti novonarodzhenykh z pryrodzhenoiu diafragmalnoi gytzheiu. *Perinatologiya i pediatriya*. 3: 25-27. [Слепов ОК, Пономаренко ОП, Сорока ВП, Слепова ЛФ, Христенко ВВ, Гордієнко ІЮ, Тарাপурова ОМ, Луценко СВ, Джам ОП, Журавель АО. 2011. Причини природної смертності новонароджених з природженою діафрагмальною грижею. *Перинатологія і педіатрія*. 3, 25-27].
- Ackerman KG, Herron BJ, Vargas SO, Huang H, Tevosian SG, Kochilas L, Rao C, Pober BR, Babiuk RP, Epstein JA, Greer JJ, Beier DR. 2005. Fog2 is required for normal diaphragm and lung development in mice and humans. *PLoS Genet*. 1(1): 58-65. doi: 10.1371/journal.pgen.0010010
- Ackerman KG, Vargas SO, Wilson JA, Jennings RW, Kozakewich HP, Pober BR. 2012. Congenital diaphragmatic defects: proposal for a new classification based on observations in 234 patients. *Pediatr Dev Pathol*, 15(4): 265-274.
- Basta AM, Lusk LA, Keller RL, Filly RA. 2016. Fetal Stomach Position Predicts Neonatal Outcomes in Isolated Left-Sided Congenital Diaphragmatic Hernia. *Fetal Diagn Ther*. 39(4): 248-255. doi: 10.1159/000440649.
- Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia Collaborative, Puilgandla PS, Skarsgard ED, Offringa M, Adatia I, Baird R, Bailey M, Brindle M, Chiu P, Cogswell A, Dakshinamurti S, Flageole H, Keijzer R, McMillan D, Oluoyomi-Obi T, Pennaforte T, Perreault T, Piedboeuf B, Riley SP, Ryan G, Synnes A, Traynor M. 2018. Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 190(4):E103-E112.
- Cannie M, Jani J, Chaffiotte C, Vaast P, Deruelle P, Houfflin-Debarge V, Dymarkowski S, Deprest J. 2008. Quantification of intrathoracic liver herniation by magnetic resonance imaging and prediction of postnatal survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 32(5): 627-632.
- Cordier AG, Jani JC, Cannie MM, Rod C, Fabietti I, Persico N, Saada J, Carreras E, Senat MV, Benachi A. 2015. Stomach position in prediction of survival in left-sided congenital diaphragmatic hernia with or without fetoscopic endoluminal tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 46(2):155-161.
- Hasegawa T, Kamata S, Imura K, Ishikawa S, Okuyama H, Okada A, Chiba Y. 1990. Use of lung-thorax transverse area ratio in the antenatal evaluation of lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J Clin Ultrasound*. 18: 705-709.
- Jani J, Nicolaides KH, Benachi A, Moreno O, Favre R, Gratacos E, Deprest J. 2008. Timing of lung size assessment in the prediction of survival in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 31(1):37-40.
- Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CF, Favre R, Moreno O, Tibboel D, Lipitz S, Eggink A, Vaast P, Allegaert K, Harrison M, Deprest J; Antenatal-CDH-Registry Group. 2007. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30(1): 67-71.
- Keijzer R, Liu J, Deimling J, Tibboel D, Post M. 2000. Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Pathol*; 156, 1299-1306.
- Kitagawa M, Hislop A, Boyden EA, Reid L. 1971. Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. A quantitative study of airway, artery, and alveolar development. *Br J Surg*. 58(5): 342-346.
- Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, Takayasu H, Nakamura T, Ishikawa H, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, Sago H. 2011. Re-evaluation of stomach position as a simple prognostic factor in fetal left congenital diaphragmatic hernia: a multicenter survey in Japan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 37(3):277-282. doi: 10.1002/uog.8892.
- Langwieler T, Fiegel HC, Alaamian M, Mann O, Beshir I, Izbicki JR, Kluth D. 2004. The relationship of diaphragmatic defect, liver growth, and lung hypoplasia in nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia in the rat. *Pediatr Surg Int*. 20(7):509-514.
- Laudy JA, Wadimiroff JW. 2000. The fetal lung. 2: Pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 16(5): 482-494.
- Lazar DA, Ruano R, Cass DL, Moise KJ Jr, Johnson A, Lee TC, Cassady CI, Olutoye OO. 2012. Defining "liver-up": does the volume of liver herniation predict outcome for fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr Surg*. 47(6): 1058-1062.
- Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. 1996. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 31(1): 148-151.
- Mullasery D, Ba'ath ME, Jesudason EC, Losty PD. 2010. Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 35(5): 609-614.
- Ruano R, Britto IS, Sangi-Haghpeykar H, Bussamra LC, Da Silva MM, Belfort MA, Deter RL, Lee W, Tannuri U, Zugaib M. 2015. Longitudinal assessment of lung area measurements by two-dimensional ultrasound in fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 45(5):566-571. doi: 10.1002/uog.13420.
- Ruano R, Takashi E, Da Silva W, Campos JADB, Tannuri U, Zugaib M. 2012. Prediction and probability of neonatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using multiple ultrasound parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 39(1): 42-49.
- Russo FM, Cordier AG, De Catte L, Saada J, Benachi A, Deprest J; Workstream Prenatal Management, ERNICA European reference network. 2018. Proposal for standardized prenatal ultrasound assessment of the fetus with congenital diaphragmatic hernia by the European reference network on rare inherited and congenital anomalies (ERNICA). *Prenat Diagn*. 38(9):629-637. doi: 10.1002/pd.5297.
- Sananes N, Britto I, Akinkuotu AC, Olutoye OO, Cass DL, Sangi-Haghpeykar H, Lee TC, Cassady CI, Mehollin-Ray A, Welty S, Fernandes C, Belfort MA, Lee W, Ruano R. 2016. Improving the Prediction of Neonatal Outcomes in Isolated Left-Sided Congenital Diaphragmatic Hernia by Direct and Indirect Sonographic Assessment of Liver Herniation. *J Ultrasound Med*. 35(7):1437-1443. doi: 10.7863/ultra.15.07020.
- Werneck Britto IS, Olutoye OO, Cass DL, Zamora IJ, Lee TC, Cassady CI, Mehollin-Ray A, Welty S, Fernandes C, Belfort MA, Lee W, Ruano R. 2015. Quantification of liver herniation in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia using two-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 46: 150-154.

Статья поступила в редакцию 20.05.2020

Сучасний погляд на проблему рецидивних гіперпластичних процесів ендометрія

Г.О. Толстанова

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

Представлено огляд сучасних даних щодо проблеми рецидивної гіперплазії ендометрія, висвітлені у сучасній вітчизняній і зарубіжній літературі, її місце у структурі гінекологічної захворюваності, впливу на зниження фертильності серед жінок репродуктивного віку і зростання частоти онкологічної патології. Розглянуто питання існуючих класифікацій, їхньої актуальності та зручності у використанні. Висвітлено основні етіологічні чинники та клініко-анамнестичні фактори розвитку гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ), прогностичний вплив урогенітальних інфекцій на патологію ендометрія. Описано можливі механізми патогенезу, включаючи порушення гормональної регуляції, фактори місцевого гуморального і клітинного імунітету і молекулярні механізми клітинної регуляції.

Зазначено важливу роль біомолекулярних маркерів у патогенезі розвитку гіперпластичних процесів і відповідність ступеня їхньої активності морфологічним змінам ендометрія, адже розуміння базисних основ індукції клітинного росту, особливо в умовах пухлинної трансформації тканин, є невід'ємною частиною правильного підходу до тактики ведення пацієнток із рецидивними ГПЕ. Розглянута роль генетичних досліджень для оцінювання ступеня ризику малигнізації та відповідно вибору консервативної чи оперативної тактики лікування. Представлені сучасні морфометричні критерії діагностики.

У статті наголошується на необхідності забору біоптатів ендометрія під контролем гістероскопу як «золотого стандарту» у діагностиці стану ендометрія. Окрема роль у діагностиці на сучасному етапі відводиться імуногістохімічному дослідженню; проведення не лише гістологічного дослідження видаленого ендометрія, а ще й його рецепторної активності забезпечує можливість підбору необхідної фармакологічної корекції та прогнозування розвитку неопластичних змін. Описані варіанти схем гормонотерапії ГПЕ та порядок їхнього призначення залежно від репродуктивних планів жінки, супутніх захворювань, віку та конституційних особливостей. Звертається окрема увага на жінок з метаболічним синдромом та доцільність включення корекції метаболічних порушень у комплекс терапії таких хворих. Зазначені тривалість та частота спостереження за жінками у ході лікування.

Представлені дані демонструють відсутність чіткого алгоритму у тактиці діагностики та лікування саме рецидивних гіперпластичних процесів, що зумовлює актуальність поглибленого наукового вивчення цього напрямку.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, рецидив, гістероскопія, рецептори ендометрія.

Modern view of the problem of recurrent hyperplastic processes of the endometrium

G.O. Tolstanova

A review of current data on the problem of recurrent endometrial hyperplasia, presented in modern domestic and foreign literature, its place in the structure of gynecological morbidity, the impact on reducing fertility among women of childbearing age and the growth of cancer. The issues of existing classifications, their relevance and ease of use are considered. The main etiological factors and clinical and anamnestic factors of endometrial hyperplastic processes, prognostic influence of urogenital infections on endometrial pathology are highlighted. Possible mechanisms of pathogenesis are described, including disturbances of hormonal regulation, factors of local humoral and cellular immunity and molecular mechanisms of cellular regulation.

The important role of biomolecular markers in the pathogenesis of hyperplastic processes and the correspondence of their degree of activity to morphological changes of the endometrium, because understanding the basics of induction of cell growth, especially in tumor tissue transformation, is an integral part of a competent approach to the management of patients with hyperplasia. The role of genetic research to assess the risk of malignancy and, accordingly, the choice of conservative or operative treatment tactics is considered. Modern morphometric diagnostic criteria are presented.

Emphasis is placed on the need to collect endometrial biopsies under the control of a hysteroscope as the gold standard in the diagnosis of endometrial conditions. A separate role in the diagnosis at the present stage is given to immunohistochemical method; conducting not only histological examination of the removed endometrium, but also its receptor activity provides the ability to select the necessary pharmacological correction and predict the development of neoplastic changes. Variants of hormone therapy schemes of endometrial hyperplastic processes are described, and the order of their appointment, depending on the woman's reproductive plans, concomitant diseases, age and constitutional features. Particular attention is paid to women with metabolic syndrome and the feasibility of including the correction of metabolic disorders in the treatment of such patients. The duration and frequency of observation of women during treatment are indicated.

The presented data demonstrate the lack of a clear algorithm in the tactics of diagnosis and treatment of recurrent hyperplastic processes, which determines the relevance of in-depth scientific study in this area.

Keywords: endometrial hyperplasia, recurrence, hysteroscopy, endometrial receptors

Современный взгляд на проблему рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия

Г.А. Толстанова

Представлен обзор современных данных по проблеме рецидивирующей гиперплазии эндометрия, освещенные в современной отечественной и зарубежной литературе, ее месту в структуре гинекологической заболеваемости, влияния на снижение фертильности среди женщин репродуктивного возраста и рост частоты онкологической патологии. Рассмотрены вопросы существующих классификаций, их актуальности и удобства в использовании. Освещены основные этиологические и клинико-анамнестические факторы развития гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ), прогностическое влияние урогенитальных инфекций на патологию эндометрия. Описаны возможные механизмы патогенеза, включая нарушения гормональной регуляции, факторы местного гуморального и клеточного иммунитета и молекулярные механизмы клеточной регуляции.

Указано на важную роль биомолекулярных маркеров в патогенезе развития гиперпластических процессов и соответствие степени их активности морфологическим изменениям эндометрия, ведь понимание базисных основ индукции клеточного роста, особенно в условиях опухолевой трансформации тканей, является неотъемлемой частью правильного подхода к тактике ведения

пациенток с рецидивирующими ГПЭ. Рассмотрена роль генетических исследований для оценки степени риска малигнизации и соответственно выбора консервативной или оперативной тактики лечения. Представлены современные морфометрические критерии диагностики.

В статье подчеркивается необходимость забора биоптатов эндометрия под контролем гистероскопа как «золотого стандарта» в диагностике состояния эндометрия. Отдельная роль в диагностике на современном этапе отводится иммуногистохимическому исследованию; проведение не только гистологического исследования удаленного эндометрия, но и его рецепторной активности обеспечивает возможность подбора необходимой фармакологической коррекции и прогнозирования развития неопластических изменений. Описаны варианты схем гормонотерапии ГПЭ и порядок их назначения в зависимости от репродуктивных планов женщины, сопутствующих заболеваний, возраста и конституционных особенностей. Обращается особое внимание на женщин с метаболическим синдромом и целесообразность включения коррекции метаболических нарушений в комплекс терапии таких больных. Указаны продолжительность и частота наблюдения за женщинами в ходе лечения.

Представленные данные демонстрируют отсутствие четкого алгоритма в тактике диагностики и лечения именно рецидивирующих гиперпластических процессов, что обуславливает актуальность углубленного научного изучения этого направления.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, рецидив, гистероскопия, рецепторы эндометрия.

Здоров'я жінки – це запорука здоров'я нації, тому його збереження є пріоритетним напрямком роботи системи охорони здоров'я України та світу у цілому. Результати демографічних досліджень останніх років свідчать про збільшення кількості жіночого населення, що перетнули рубіж менопаузи. У зв'язку з цим у сучасному суспільстві неухильно підвищується інтерес до проблем здоров'я і соціальної адаптації жінок перименопаузального віку. Основне рішення проблеми профілактики раку ендометрія – виявлення й адекватне лікування його передракових станів.

Незважаючи на стрімкий розвиток медицини, гіперплазія ендометрія (ГЕ) залишається важливою проблемою сучасної гінекології. Надзвичайно значна поширеність ГЕ негативно впливає не тільки на якість життя і стан репродуктивного здоров'я жіночої частини населення, але й на демографічну ситуацію в країні у цілому, що надає цій проблемі безперечного соціального значення.

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) залишаються однією з найбільш актуальних проблем сучасної гінекології у зв'язку з неухильним зростанням захворюваності на рак ендометрія, частота яких істотно підвищується до періоду вікових гормональних перебудов у менопаузі. Відомо, що фоном для розвитку раку ендометрія у період пре- і постменопаузи можуть стати існуючі протягом тривалого часу і часто рецидивні гіперпластичні процеси.

ГПЕ у структурі гінекологічних захворювань становлять 15–40%, але 75% всіх випадків припадає на менопаузальний вік. Максимальна захворюваність відзначається у віці 65–69 років, однак у 20–25% випадків захворювання діагностують у репродуктивному віці, у 5% – у хворих молодше 40 років [22]. Основним проявом патології ендометрія є аномальні маткові кровотечі, за наявності яких у 15% випадків виявляють ГЕ.

Ендометрій є «тканиною парадоксів» для гінекологів і патологів. Це пов'язано з комплексним впливом статевих стероїдних гормонів і факторів росту та диференціацією тканини протягом життя. Ендометрій є тканиною-мішенню, найбільш чутливою до статевих гормонів. Це одна з найбільш доступних для аналізу і найбільш часто досліджуваних тканин. Необхідність поєднаної дії обох статевих гормонів (естрогенів і прогестерону) для правильної і повної послідовності проліферації і диференціації ендометрія в нормальному менструальному циклі дістала своє підтвердження в розмаїтті морфологічних відхилень при ендогенних й екзогенних гормональних розладах.

До сьогодні відсутня єдина уніфікована клініко-морфологічна класифікація ГЕ. Діагноз доброякісної або передракової гіперплазії зазвичай встановлюють за результатами гістологічного дослідження [8]. Поширена класифікація ВООЗ 1994 р. була заснована як на складності залозистої архітектури, так і на наявності ядерної атипії. Вона складалася з чотирьох категорій:

- проста гіперплазія;
- комплексна гіперплазія;

- проста гіперплазія з атипією;
- комплексна гіперплазія з атипією.

Американський коледж акушерів і гінекологів (ACOG) у 2015 р. опублікував огляд, в якому детально висвітлена альтернативна класифікація із використанням терміна «ендометріальна інтраепітеліальна гіперплазія», а не «атипова гіперплазія». Це дає змогу визнати, що ці ураження є чітко неопластичними і мають потужний злоякісний потенціал [16].

«Ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія» – альтернативна класифікація, яка була запропонована для подолання проблем, що виникають у системі ВООЗ, як-от низька відтворюваність і відсутність патогенетичної та молекулярної бази [24]. Ця класифікація поділяє ГПЕ на доброякісну гіперплазію та на ендометріальну інтраепітеліальну неоплазію (ЕІН) за допомогою комбінації морфологічних параметрів, що оцінюються об'єктивно або суб'єктивно.

Об'єктивні критерії ЕІН базуються на комп'ютеризованому морфометричному аналізі співвідношення залоз і стромы, периметра залоз і діаметра ядер з обчисленням прогностичного бала (D-score). Суб'єктивні критерії також включають співвідношення залоз до стромы, цитологічні відмінності із сусіднім ендометрієм, розміри ураження, виключення метаплазії та раку [27]. По суті, ці критерії об'єднують те, що демонструє D-score. Однак їх може швидко виявити й патолог, використовуючи звичайну світлову мікроскопію [23]. Багатьма дослідниками класифікація ЕІН була визнана відтворюваною та рекомендованою для використання у стандартній практиці [21, 28].

Згідно з визначенням ВООЗ, гіперплазія без атипії – це надмірна проліферація залоз неправильної форми й розміру у поєднанні зі збільшенням коефіцієнта залози/строма без ознак цитологічної атипії. Вона розвивається у результаті тривалого впливу вільного естрогену і найчастіше проявляється симптомами аномальних нециклічних маткових кровотеч. У разі ГЕ без атипії виявляють низькі рівні соматичних мутацій у залозах. Жінки, які схильні до впливу вільного естрогену, мають у 3–4 рази вищий ризик розвитку карциноми ендометрія. Згодом, після десятирічного впливу, загроза малігнізації збільшується у 10 разів. У жінок з ГЕ без атипії прогресування у карциному ендометрія (КЕ) становить 1–3%.

Атипова гіперплазія є цитологічною атипією у поєднанні з гіперплазією. Гістологічно вона проявляється цитологічно зміненими скупченими тубулярними або розгалуженими залозами. Площа залоз перевищує площу стромы. Різниця між ГЕ без атипії та атиповою гіперплазією полягає у наявності ядерної атипії, яка проявляється збільшенням, поліморфізмом, втратою полярності ядер і наявністю ядерця. Ядерна атипія завжди супроводжується метапластичними процесами, які не впливають на клінічні результати, але ускладнюють встановлення діагнозу ядерної атипії. Відповідно діагноз ядерної атипії повинен встановлюватися після порівняння метапластичного епітелію з нормальними залозами (якщо вони присутні) або з ділянками гіперплазії без метапластичних змін.

Клінічно атипова гіперплазія проявляється постменопаузальною кровотечею або аномальною матковою кровотечею. Атипову гіперплазію діагностують одночасно з карциномою у 25–40% випадків.

Тривала естрогенна стимуляція призводить до прогресування ГЕ без атипії в атипову гіперплазію. При цьому спостерігаються схожі генетичні зміни, що й за карциномою: мікростателітна нестабільність, інактивація PAX2 і PTEN, KRAS- і CTNNB1 (b-catenin)-мутації [18].

Британський Королівський коледж акушерів і гінекологів (RCOG) у 2016 р. опублікував своє керівництво щодо ГПЕ [19]. RCOG наполягає на використанні терміна «атипова гіперплазія» як передракового ураження, хоча й визнає, що ці терміни є взаємозамінними з «ЕІН».

Ведення пацієнта із діагнозом ГЕ має включати кілька послідовних етапів:

1. Видалення зміненого ендометрія.
2. Морфологічна верифікація видаленого ендометрія.
3. Визначення подальшої схеми лікування залежно від патоморфологічного діагнозу.
4. Корекція порушень обмінних процесів та лікування супутньої патології (за необхідності).
5. Гістологічний контроль ефективності терапії.
6. Спостереження за пацієнтками у віддалений період після закінчення терапії.

Для отримання зразків ендометрія, залежно від матеріально-технічного оснащення та локальних протоколів, може бути використана аспіраційна (пайпель) біопсія ендометрія, кюретаж стінок порожнини матки або гістероскопія з принциповою біопсією.

Пайпель-біопсія має низку переваг, завдяки чому ця методика набула широкого застосування:

- виконується в амбулаторних умовах,
- майже безболісна,
- не потребує спеціального обладнання,
- відсутній ризик травмизації,
- не потребує розширення каналу шийки матки.

Однак цей метод має значно нижчу інформативність через мізерні фрагменти ендометрія та неможливість отримати зразки із контретних патологічних ділянок. Невелике когортне дослідження встановлено, що до 10 % патології ендометрія можна пропустити у разі біопсії ендометрія. А також пайпель-біопсія відіграє лише діагностичну роль і потребує у подальшому проведення видалення зміненого гіперплазованого ендометрія іншим методом.

Кюретаж досі залишається найпоширенішою лікувально-діагностичною маніпуляцією для пацієток із ГПЕ. Завдяки роздільному вишкрібанню стінок порожнини матки та каналу шийки матки досягається як повне видалення зміненого ендометрія, так і можливість патоморфологічної верифікації різних ділянок.

Повторний кюретаж має бути зведеним до мінімуму, особливо у жінок, які прагнуть зберегти фертильність, для зниження частоти виникнення внутрішньоматкових синехій (синдрому Ашермана) [19]. Проте «золотим стандартом» діагностики та першого етапу лікування ГЕ є гістероскопія.

Гістероскопія – метод малоінвазивного обстеження порожнини матки за допомогою гістероскопу з подальшим проведенням (за необхідності) діагностичних і оперативних маніпуляцій. Гістероскопія дозволяє виявляти і усунювати внутрішньоматкові патології, вилучати сторонні предмети із порожнини матки, виконувати біопсію тканин, видаляти поліпи ендометрія. У процесі обстеження доступні хірургічні процедури для усунення маткових причин безплідності – ендометріальних поліпів, субмукозних міоматозних вузлів, гіперпластичних вогнищ ендометрія, внутрішньоматкових синехій і перетинків [12].

Протипоказаннями до проведення гістероскопії є:

- нещодавно перенесений або наявний на момент дослідження запальний процес статевих органів,
- прогресуюча вагітність,
- рясна маткова кровотеча,
- поширений рак шийки матки,
- загальні інфекційні захворювання у стадії загострення (грип, пневмонія, пієлонефрит, тромбоз),
- тяжкий стан хворої при супутніх екстрагенітальних захворюваннях.

Одномоментно під контролем зору проводять забір фрагментів ендометрія для гістологічного дослідження, а також видалення гіперплазованого ендометрія за допомогою «холодної» петлі або ВЧ-резекції, з мінімальною травматизацією тканин.

На жаль, у нашій країні через матеріально-технічну незабезпеченість та відсутність відповідних навичок гістероскопія досі не використовується у необхідному обсязі.

Після отримання результатів ПГД обов'язковим є проведення наступного етапу терапії.

Висока частота рецидивів даного захворювання, відсутність належної ефективності гормональної терапії, високий ризик малігнізації ендометріальної гіперплазії диктує необхідність вдосконалення підходу до її лікування [6, 14, 25]. На сучасному етапі запропоновані різноманітні методи лікування ГПЕ: гормональна терапія, гістерорезекція, абляція ендометрія, а також радикальне хірургічне лікування.

Вибір лікувальної тактики залежить від низки факторів: морфологічного варіанта гіперплазії ендометрія, віку пацієнтки, наявності супутньої гінекологічної та екстрагенітальної патології [4, 15]. Провідним методом лікування ГЕ залишається гормональна терапія. Однак кількість рецидивів захворювання значно зростає до періоду менопаузального переходу. До цього часу у жінок накопичується значний «багаж» супутньої екстрагенітальної патології.

З розвитком ендоскопічної хірургії операцією вибору пацієнок у період менопаузального переходу стала гістерорезекція, абляція ендометрія. Однак цей метод лікування на тлі прогресування метаболічного синдрому часто призводить до рецидивів ГЕ.

Повідомляється про доцільність використання однієї з трьох схем терапії, яку лікар обирає індивідуально, ураховуючи особливості та побажання кожної пацієнтки.

Гормонотерапія має бути призначена тривалістю не менше 6 міс. Використовують прогестагени, у формі місцевої терапії – левоноргестрелвмісну внутрішньоматкову систему (ЛНГ-ВМС) або перорально у безперервному чи циклічному режимі.

ЛНГ-ВМС має застосовуватися як перша лінія терапії, оскільки порівняно з пероральними прогестагенами вона має вищу швидкість регресії хвороби з більш сприятливим профілем кровотечі. І це пов'язано з меншою кількістю побічних ефектів.

За відсутності виражених побічних ефектів та відсутності бажання жінки вагітності слід заохочувати пацієнок до збереження ЛНГ-ВМС до 5 років, оскільки це знижує ризик рецидиву та полегшує симптоми аномальних маткових кровотеч.

Жінкам, які відмовляються від ЛНГ-ВМС, рекомендують безперервне або циклічне використання прогестагенів (медросипрогестерон 10–20 мг на день або норетистерон 10–15 мг на день).

Проте в останніх дослідженнях повідомляється про недоцільність застосування циклічних схем прогестагенів, оскільки вони менш ефективні для регресії ГЕ без атипії порівняно з безперервним використанням або ЛНГ-ВМС [25].

Не слід забувати про те, що часто ГПЕ виникають на фоні хронічного запалення (підтвердження наявності останньо-

го вимагає відповідного обстеження, бажано – дослідження ендометріальних біоптатів на визначення ДНК збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, – ІПСШ). Тому у комплексне лікування ГПЕ, що виникли на фоні хронічного ендометриту, обов'язково повинна бути включена етіотропна протизапальна терапія [1, 9].

Паралельно з гормонотерапією, за клінічними показаннями, проводять корекцію обмінно-ендокринних порушень, нормалізацію стану центральної та вегетативної нервової системи, корекцію імунного статусу.

Для забезпечення можливості кращого прогнозування віддалених результатів та розрахунку ризику виникнення рецидиву гіперплазії доцільно доповнити морфологічне дослідження ендометрія визначенням імуногістохімічних (ІГХ) маркерів [11]. У разі виявлення ІГХ-підтвердженого хронічного ендометриту (ХЕ) схему терапії доповнюють антибактеріальними препаратами. Вибір антибактеріальних препаратів здійснюють на підставі чутливості мікроорганізмів, визначеної шляхом проведення бакпосіву або використовуючи існуючі міжнародні протоколи лікування ХЕ: доксициклін 100 мг 2 рази на день 14 днів або поєднання офлоксацину 400 мг 2 рази на день 14 днів з метронідазолом 500 мг 2 рази на день 14 днів [20].

Спостереження після терапії проводять щопівроку з отриманням біоптатів ендометрія (за допомогою пайпель-біопсії або офісної гістероскопії).

Підставою для припинення спостереження є отримання двох посліпль (з інтервалом 6 міс) негативних зразків біопсії ендометрія.

Оптимальний час спостереження недостатньо описаний у літературі, а стратегії та вказівки щодо клінічного лікування після успішної терапії ГЕ є мізерними. Серед жінок з рецидивом в одному з останніх досліджень 64% рецидивів сталися протягом перших 6 міс періоду спостереження, хоча подальші рецидиви діагностували кожні 6 міс протягом періоду спостереження. Галлос та його колеги повідомили про рецидиви, які виникали до 48 міс після пероральної терапії [17]. У носіїв ЛНГ-ВМС рецидиви діагностували також до 5 років після відміни терапії.

Ще більш високі показники рецидивів після початкової відповіді були описані у когортному дослідженні Північної Норвегії, яке повідомило про 40% частоту рецидивів після пероральної терапії та 27% частоту рецидивів після використання ЛНГ-ВМС, що відбулися через 58–107 міс після припинення лікування [18].

Інший мета-аналіз, який включав 13 різних досліджень із загальною кількістю 126 жінок, демонструє об'єднану частоту рецидивів – 26% після початкової регресії, порівнюючи всі існуючі високоякісні дослідження перорального вживання прогестинів та ЛНГ-ВМС.

Більшість випробувань засвідчили, що ЛНГ-ВМС є кращою за індукцію гістологічної регресії після 6 міс терапії. Однак поточне подальше дослідження встановило, що після припинення терапії не спостерігалось відмінностей у швидкості рецидиву між групами лікування, але загальний рівень рецидивів був високий – 41%. Більшість рецидивів відбувалися протягом перших 6 міс після відміни терапії, проте рецидиви фіксували протягом усього 24-місячного періоду спостереження.

У жінок з ГЕ можуть реєструвати рецидиви після успішної первинної терапії прогестином. Подальше спостереження після реакції на терапію ГЕ необхідно продовжувати протягом років після відміни терапії.

Отже, спостереження ендометрія слід продовжувати після початкової регресії захворювання, але для яких пацієнтів і на який термін – залишається незрозумілим.

Небагато досліджень враховували прогностичні фактори для рецидиву ГЕ після терапії.

Клініко-анамнестичними факторами ризику розвитку ГЕ у жінок репродуктивного віку на сучасному етапі є:

- збільшення індексу маси тіла (ІМТ);
- хронічний стрес;
- шкідливі виробничі фактори;
- артеріальна гіпертензія;
- хронічні захворювання травного тракту;
- часті гострі респіраторно-вірусні та дитячі інфекції в анамнезі;
- безплідність;
- штучне переривання вагітності;
- порушення менструального циклу;
- тривале використання внутрішньоматкової спіралі;
- урогенітальні інфекції і/або бактеріальний вагіноз;
- запальні захворювання органів малого таза;
- міома матки;
- ендометріоз;
- кістозні утворення яєчників;
- гіперплазія ендометрія в анамнезі [3].

У результаті аналізу дослідження 2017 року, у якому вивчали фактори, що впливають на рецидиви ГПЕ у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку, виявлено, що у жінок цієї вікової групи рецидиви ГПЕ спостерігаються у кожному четвертому випадку. Рівень гінекологічної захворюваності в анамнезі пацієнток з рецидивами ГПЕ істотно перевищував референтні значення. Урогенітальні інфекції не чинили статистично значущого впливу на рецидивність дифузних форм ГЕ. Проте ефективність лікування поліпів істотно залежала від генітальних інфекцій. Соматичні захворювання більш виражено погіршували перспективи лікування ГПЕ, ніж генітальна патологія. У якості особистісних предикторів рецидивної ГЕ відзначали невротичність, спонтанну агресивність, депресивність і емоційну лабільність.

Установлено, що ризики рецидивування поліпів ендометрія найтісніше асоціюються з аномаліями розвитку матки, маскулінним психотипом, хронічним ендометритом, інсомнією, цитомегаловірусною генітальною інфекцією, гіпертонічною хворобою та ожирінням. Шанси рецидивів ГЕ найбільш значуще підвищують захворювання печінки і щитоподібної залози, емоційна лабільність, ІМТ понад 27 кг/м², невротичність, інсомнія, депресивність і синдром вегетативної дисфункції. [5]

У одному із досліджень продемонстровано, що менопаузальний статус є незалежним прогностичним фактором для рецидиву у багатомірному аналізі і що рівень естрогенів також має важливе значення.

У нещодавньому когортному дослідженні встановлено, що ІМТ 35 або вище є ще одним незалежним прогностичним фактором, який був сильно пов'язаний з неспроможністю ГЕ до регресу, а також із підвищеною тенденцією до рецидиву [17]. Перевищення ідеальної маси тіла на 15 кг підвищує ризик виникнення раку ендометрія у 3 рази, на 25 кг – у 10 разів. Зв'язок між ожирінням, підвищеним рівнем естрогену та підвищеним ризиком ГЕ і раку добре відомий [29].

Було встановлено, що підвищений рівень PRB у залозах та низький рівень PRA у стромальних клітинах відрізняють осіб високого ризику від осіб з постійною ремісією, але для підтвердження прогностичної цінності цих маркерів будуть потрібні рандомізовані дослідження з більшими зразками [13].

Слід зазначити особливості введення жінок з рецидивною ГЕ.

Корекція метаболічних порушень повинна обов'язково входити до комплексу терапії хворих з ГПЕ і ожирінням.

Сукупність гормональних і метаболічних порушень, в основі яких лежать інсулінорезистентність, абдоминальне

ожиріння і дисліпідемія, призводять до розвитку метаболічного синдрому. Ожиріння андройдного типу є одним з головних факторів ризику розвитку ГЕ. Під дією ароматази жирової тканини відбувається перетворення андрогенів в естрогени, головним чином андростендіону в естрон, який має найвищу онкогенну активність [10]. Хронічна ановуляція у поєднанні з гіперестрогенією стимулюють проліферативні процеси ендометрія.

На тлі розгорнутої картини метаболічного синдрому ефективність гормонального лікування ГЕ знижується, розвиваються часті рецидиви захворювання, що призводить до необхідності проведення радикальної операції – гістеректомії [4, 15, 26].

Розвиток хронічної ановуляції можливий також при різних формах гіперандрогенії, що зумовлює необхідність проведення досліджень гормонального статусу.

Основними етіологічними факторами є [7]:

- генетичні (расові, сімейні);
- фізіологічні (у спортсменів);
- посттравматичні;
- ятрогенні (у новонароджених після вживання матір'ю засобів з андрогенною дією);
- надниркові;
- яєчникові;
- гіпоталамо-гіпофізарні;
- генетичні хромосомні аномалії;
- гіпотироз.

Істинна гіперандрогенія може бути яєчникового або надниркового походження і мати функціональний або пухлинний генез.

Надниркові форми гіперандрогенії умовно поділяються на первинні та вторинні. До первинних можна віднести гіперплазію кори надниркових залоз і їхні пухлини.

Вторинну гіперандрогенію надниркового генезу виявляють при низці інших видів нейроендокринної патології, таких, як гіпоталамо-гіпофізарний синдром статевого дозрівання, хвороба Іценка–Кушинга, акромегалія та ін.

Підвищення продукції андрогенів яєчниками спостерігається при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ), гіпертекозі, деяких видах пухлин. Найбільш частою причиною яєчкової гіперандрогенії є СПКЯ.

Основні діагностичні критерії гіперандрогенії яєчково-го генезу:

- поява аменореї або олігоменореї після періоду нормальних регулярних менструацій, з початком статевого життя або після стресових ситуацій, прослідковується також обтяжена спадковість;
- морфотип жіночий з помірно вираженим гірсутизмом та ожирінням за жіночим типом;
- збільшення яєчників за даними УЗД і при лапароскопії, ановуляція на фоні відносної та абсолютної гіперестрогенії;
- лабораторні дані та результати гормональних проб (високий рівень тестостерону, ЛГ, підвищений індекс ЛГ/ФСГ, іноді гіперпролактинемія, позитивна проба з хоріонічним гонадотропіном та ін.).

На сучасному етапі важливо зазначити роль біомолекулярних маркерів у патогенезі розвитку гіперпластичних процесів і відповідність ступеня їхньої активності морфологічним змінам ендометрія, адже розуміння базисних основ індукції клітинного росту, особливо в умовах пух-

линної трансформації тканин, є невід'ємною частиною правильного підходу до тактики ведення пацієток із рецидивними ГПЕ [2].

У зв'язку з цим перспективним напрямком зниження частоти гіпер- і неопластичних процесів ендометрія є подальше вивчення патогенетичних і молекулярно-генетичних механізмів розвитку цього захворювання і пошук шляхів їхньої фармакологічної корекції.

Проведені ПГХ-дослідження поглибили уявлення про патогенез ГПЕ, зокрема, було встановлено низьку експресію рецепторів до стероїдних гормонів (естрогенових – ER і прогестеронових – PGR), високу – до проонкогенних (K1-67) і низьку – до антионкогенних білків (p53) у пацієток із комплексною ГЕ. Ці дані підтверджують високий ризик розвитку онкологічної трансформації ендометрія при комплексній ГЕ і недоцільність проведення гормональної терапії у цієї категорії хворих. Виявлені імуногістохімічні маркери розвитку ГПЕ дають змогу прогнозувати розвиток неопластичних змін і зумовлюють необхідність проведення цього дослідження.

У випадках неефективності консервативної терапії ГЕ показано хірургічне лікування. При неатипових формах ГЕ, особливо у жінок репродуктивного віку, в останні роки все частіше виконують гістероскопічну резекцію або абляцію ендометрія, тоді як при атипових формах перевага надається екстирпації матки. Проте за умов наявності тяжкої соматичної патології можливо застосування абляції ендометрія і при атипових формах, причому у будь-якому віці.

Генетичні дослідження, що дозволяють об'єктивно оцінити ступінь ризику малігнізації ГПЕ, тут вкрай доречні. Так, за виявлення стабільного геному у жінок з простою атиповою або комплексною ГЕ перспективною є консервативна терапія (позаяк мікросателітностабільні гіперплазії мають низький рівень прогресії і високий рівень регресії на фоні енд- і екзогенної прогестеронової стимуляції). А у випадках його мікросателітної нестабільності доцільно схилитися до хірургічного лікування, ураховуючи 100% ризик прогресування процесу в інвазивну карциному.

Поєднання абляції ендометрія з лапароскопічною двобічною аднексектомією при яєчникових формах гіперестрогенії є не тільки патогенетично обґрунтованим, але також високо-ефективним методом, що дозволяє попередити виникнення рецидивів, підвищити ефективність проведеного лікування, уникаючи радикальної хірургічної операції, поліпшити якість життя і здоров'я жінки.

Ключовим є визначення оптимального обсягу ендоскопічної операції та схеми післяопераційної терапії у лікуванні рецидивної ГЕ у жінок з метаболічним синдромом у пременопаузі на підставі виявлених особливостей оваріального резерву.

Із використанням розробленого комплексу клініко-лабораторних досліджень (включаючи ПГХ-дослідження) можна виділити групи ризику рецидивування гіперпластичних процесів і можливої малігнізації ендометрія і своєчасно призначити пацієткам хірургічне лікування.

У науковому напрямку вивчення ГПЕ найбільш складною та досі невирішеною є проблема саме рецидивних ГЕ, що зумовлює актуальність її подальшого дослідження та розроблення і вдосконалення діагностичних і лікувальних алгоритмів.

Сведения об авторе

Толстанова Галина Александровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (093) 611-07-84. E-mail: tolstanova.galyna@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вдовиченко Ю.П., Голяновський О.В., Лопушан І.В. Лікування гіперпластичних процесів ендометрію // Жіноче здоров'я. – 2012. – № 6 (30). – 1 (31).
2. Весіч Т.Л., Тучкіна І.О., Гузь І.А., Благовещенський Р.Є. Біомолекулярні маркери у патогенезі розвитку гіперпластичних процесів ендометрію // Міжнародний медичний журнал. – 2019. – Т. 25, № 1 (97). – С. 52–57.
3. Візір К.М., Дубініна В.Г. Фактори ризику розвитку неатипової гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку на сучасному етапі // Здоров'я жінки. – 2015. – № 2 (98). – С. 111–113.
4. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 748–757.
5. Корнієнко С.М. Гіперпластичні процеси ендометрія у жінок в пізньому репродуктивному і пременопаузальному періоді: що впливає на рецидиви // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2017 – № 2 (72). – С. 39–47.
6. Леваков С.А. Лечение пациенток с эндометриальной гиперплазией / С.А. Леваков, Н.А. Шешукова, О.В. Большакова // Проблемы репродукции. – 2017. – № 2. – С. 33–36.
7. Роговская С.И. Андрогены и антиандрогены // Гинекология. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 47–51.
8. Свиридова, Н.И. Профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия в перименопаузе / Л.В. Каченко, Л.В. Исаева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 4 (64). – С. 25–28.
9. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.О., Мигайчук М.В. Комплексная терапия гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста // Ліки України плюс. – 2010. – № 3 (12). – С. 32–35.
10. Татарчук Т.Ф., Педаченко Н.Ю., Хомінська З.Б. Метаболический синдром и гиперпролиферативные процессы эндометрия // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – № 2 (16). – С. 61–69.
11. Толстанова Г.А. Актуальные аспекты патогенеза хронического эндометрита у пациенток с нереализованной репродуктивной функцией // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2016. – – Вип. 27, част. 2. – С. 156–163.
12. Толстанова Г.О. Патологія ендометрія у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією: діагностика та тактика лікування безплідності // Здоров'я жінки. – 2018. – № 5 (131). – С. 108–110.
13. Толстанова Г.О. Хронічний ендометрит – як причина жіночого безпліддя: тези матеріалів науково-практичного семінару із міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 20 жовтня 2016 року, м. Київ // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2016 – Вип. 27, част. 2. – С. 261.
14. Фон Вульф М., Шлуге П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина / Пер. с нем. под ред. Е.Н. Андреевой. – М.: МЕД-пресс-информ, 2017. – С. 127–129; 378–380.
15. Чернуха Г.Е. Новые возможности лечения гиперплазии эндометрия / Г.Е. Чернуха, М.Р. Думановская, Е.А. Корган // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 51–585.
16. Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology Committee opinion no. 631 / Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology // Obstetrics & Gynecology. – Vol. 125, No. 5. – P. 1272–1278.
17. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, Ganesan R, Gupta JK. /LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study // Human Reproduction. – 2013. – Vol. 28. – № 11. – P. 2966–2971.
18. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratnam S, Papapostolou TK, Coomarasamy A, Gupta JK /Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2010. – Vol. 203, № 6. – P. 547.E1-547.E10
19. Gültekin M. Management of endometrial hyperplasia / M. Gültekin, U. Dogan, G. Aksan // Minerva Ginecol. – 2016. – № 62 (5). – P. 433–445.
20. Hyun Jong Park, You Shin Kim, Tae Ki Yoon and Woo Sik Lee. Chronic endometritis and infertility. – 2016. – № 43 (4). – P. 185–192.
21. Kane S. E. Endometrial intraepithelial neoplasia terminology in practice: 4-year experience at a single institution / S.E. Kane, J.L. Hecht // International Journal of Gynecological Pathology. – Vol. 31, No. 2. – P. 160–165.
22. Lacey, J. V. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma / J.V. Lacey, V.M. Chia // Maturitas. – 2009. – Vol. 63, Issue 1. – P. 39–44.
23. Owings R.A. Endometrial intraepithelial neoplasia / R.A. Owings, M. Quick // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. – 2014. – Vol. 138, No. 4. – P. 484–491.
24. Raffone A. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? a systematic review and meta-analysis / A. Raffone, A. Travaglino, G. Saccone // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2019. – Vol. 299, No. 5. – P. 1233–1242.
25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Endometrial Hyperplasia / RCOG // BSGE Green-top Guideline. – 2016. – February, 67.
26. Simmons R.S. et al. The metabolic syndrome useful concept or clinical tool Report of WHO Expert consultation // Diabetologia. – 2011. – Vol. 53, No 1. – P. 151–158.
27. Travaglino A. Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: who versus ein criteria / A. Travaglino, A. Raffone, G. Saccone [et al.] // Histopathology. – 2018. – Vol. 74, No. 5. – P. 676–687.
28. Usubutun A. Reproducibility of endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis is good, but influenced by the diagnostic style of pathologists / Usubutun, G. L. Mutter, A. Saglam [et al.] // Modern Pathology. – 2012. – Vol. 25, No. 6. – P. 877–884.
29. Vereide AB, Arnes M, Straume B, Maltua JM, Ørbo A. /Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone // Gynecological Oncology. – 2003. – № 91. – P. 526–533.

Статья поступила в редакцию 01.06.2020

Порушення репродуктивного здоров'я у пацієнток з аномаліями розвитку статевих органів

Н.С. Вереснюк, В.І. Пирогова

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Аномалії розвитку жіночих статевих органів нерідко є своєрідним викликом не лише для акушерів-гінекологів, але й для лікарів інших спеціальностей. Дана патологія часто призводить до негативних акушерських та перинатальних наслідків, виникнення гінекологічних ускладнень, що значно погіршують якість життя пацієнток у різні вікові періоди. Частота аномалій розвитку жіночих статевих органів у загальній жіночій популяції коливається від 5,5% до 6,7% і є в середньому втричі вищою серед пацієнток з порушеннями репродуктивного здоров'я.

Мета дослідження: оцінювання частоти репродуктивних порушень та визначення послідовності використання клініко-інструментальних методів обстеження у пацієнток з аномаліями розвитку жіночих статевих органів.

Матеріали та методи. Було проведено ретроспективне оцінювання взаємозв'язку порушень менструальної функції з наявністю аномалій розвитку жіночих статевих органів. Під спостереженням знаходились 124 пацієнтки з підтвердженим діагнозом аномалій розвитку жіночих статевих органів. Вік жінок коливався від 22 до 42 років. Діагноз базувався на скаргах, анамнезі захворювання та життєвості, а також даних клініко-лабораторних та інструментальних обстежень.

Результати. Середній вік пацієнток становив $29,2 \pm 3,8$ року. З моменту першого звернення пацієнтки до гінеколога до остаточної верифікації діагнозу проходило від 6 міс до 7 років. Дисменорею діагностували у 70,2% пацієнток з аномаліями розвитку жіночих статевих органів, пізні менархе – у 12,1%, первинну/вторинну аменорею – в 11,3%, нерегулярний менструальний цикл – у 9,7%, порушення встановлення менструального циклу – у 28,2%. Поєднання аномалій розвитку жіночих статевих органів з різноманітними вадами сечовидільної системи виявили у 24 (19,4%) жінок.

Заключення. У 81,2% пацієнток, починаючи з підліткового віку, спостерігались прояви, асоційовані з аномаліями розвитку жіночих статевих органів. Скринінгове ультразвукове обстеження органів малого таза та гінекологічний огляд показаний всім дівчаткам у віці 15 років. Пацієнткам з первинною/вторинною аменореєю доцільно визначати каріотип. УЗД нирок необхідно проводити усім пацієнткам з підозрою на аномалію розвитку жіночих статевих органів.

У випадку підозри при ультразвуковому обстеженні на аномалію розвитку жіночих статевих органів пацієнткам до початку статевого життя рекомендовано провести МРТ-дослідження; за наявності статевого життя при збереженому менструальному циклі доцільно у другу фазу циклу провести трансвагінальне 3D-УЗД, яке може бути доповнене МРТ-дослідженням.

Ключові слова: аномалії розвитку статевих органів, дисменорея, менструальна функція.

Reproductive health disorders in patients with female genital tract malformations

N. Veresniuk, V. Pyrohova

Female genital tract malformations are often a challenge not only for obstetricians and gynecologists, but also for doctors of other specialties. This pathology often leads to negative obstetric and perinatal consequences, the emergence of gynecological complications that significantly impair the quality of life of patients at different ages. The incidence of female genital abnormalities in the general female population ranges from 5.5 to 6.7% and is on average three times higher among patients with reproductive health disorders.

The objective: to assess the frequency of reproductive disorders and determine the sequence of use of clinical and instrumental methods of examination in patients with female genital tract malformations.

Materials and methods. We conducted a retrospective assessment of the relationship between menstrual disorders and the presence of female genital tract malformations. We observed 124 patients with a confirmed diagnosis of female genital tract malformations. The age of women ranged from 22 to 42 years. The diagnosis was based on complaints, medical history and life, as well as data from clinical, laboratory and instrumental examinations.

Results. The mean age of patients was 29.2 ± 3.8 years. From the moment of the patient's first visit to the gynecologist until the final verification of the diagnosis took from 6 months to 7 years. Dysmenorrhea occurred in 70.2% of patients with abnormalities in the development of the female genital organs, late menarche – in 12.1%, primary / secondary amenorrhea – in 11.3%, irregular menstrual cycle – in 9.7%, violation of the menstrual cycle – at 28.2%. The combination of female genital tract malformations with various defects of the urinary system occurred in 24 (19.4%) women.

Conclusion. In 81.2% of patients from adolescence there were clinical manifestations associated with female genital tract malformations. Screening ultrasound examination of the pelvic organs and gynecological examination is shown to all girls aged 15 years. It is advisable to determine the karyotype in patients with primary / secondary amenorrhea. Renal ultrasound should be performed in all patients with suspected female genital tract malformations.

In case of suspicion of ultrasound examination for abnormal development of the female genitals, patients before sexual intercourse are recommended to perform MRI examination; in the presence of sexual life with a preserved menstrual cycle, it is advisable in the second phase of the cycle to conduct transvaginal 3D ultrasound, which can be supplemented by MRI.

Keywords: genital abnormalities, dysmenorrhea, menstrual function.

Нарушения репродуктивного здоровья у пациенток с аномалиями развития половых органов

Н.С. Вереснюк, В.И. Пирогова

Аномалии развития женских половых органов нередко являются своеобразным вызовом не только для акушеров-гинекологов, но и для врачей других специальностей. Данная патология часто приводит к негативным акушерским и перинатальным исходам, возникновению гинекологических осложнений, значительно ухудшает качество жизни пациенток в различные возрастные периоды. Частота аномалий развития женских половых органов в общей женской популяции колеблется от 5,5% до 6,7% и является в среднем в три раза более высокой среди пациенток с нарушениями репродуктивного здоровья.

Цель исследования: оценка частоты репродуктивных нарушений и определение последовательности использования клиничко-инструментальных методов обследования у пациенток с аномалиями развития женских половых органов.

Материалы и методы. Была проведена ретроспективная оценка взаимосвязи нарушений менструальной функции с наличием аномалий развития женских половых органов. Под наблюдением находились 124 пациентки с подтвержденным диагнозом аномалии развития женских половых органов. Возраст женщин колебался от 22 до 42 лет. Диагноз основывался на жалобах, анамнезе заболевания и жизни, а также данных клиничко-лабораторных и инструментальных обследований.

Результаты. Средний возраст пациенток составил $29,2 \pm 3,8$ года. С момента первого обращения пациентки к гинекологу до окончательной верификации диагноза проходило от 6 мес до 7 лет. Дисменорее диагностировали у 70,2% пациенток с аномалиями развития женских половых органов, позднее менархе – у 12,1%, первичную/вторичную аменорее – у 11,3%, нерегулярный менструальный цикл – у 9,7%, нарушение установления менструального цикла – у 28,2%. Сочетание аномалий развития женских половых органов с различными пороками мочевыделительной системы выявляли у 24 (19,4%) женщин.

Заключение. У 81,2% пациенток, начиная с подросткового возраста, наблюдались клинические проявления, ассоциированные с аномалиями развития женских половых органов. Скрининговое ультразвуковое обследование органов малого таза и гинекологический осмотр показан всем девочкам в возрасте 15 лет. Пациенткам с первичной / вторичной аменореей целесообразно определять кариотип. УЗИ почек необходимо проводить всем пациенткам с подозрением на аномалию развития женских половых органов.

В случае подозрения при ультразвуковом обследовании на аномалию развития женских половых органов пациенткам до начала половой жизни рекомендуется провести МРТ-исследования; при наличии половой жизни при сохраненном менструальном цикле целесообразно во вторую фазу цикла провести трансвагинальное 3D-УЗИ, которое может быть дополнено МРТ-исследованием.

Ключевые слова: аномалии развития половых органов, дисменорея, менструальная функция.

На сучасному етапі розвитку Україна перебуває у стані глибокої демографічної кризи. Оскільки дівчатка – це основний резерв для відтворення потомства, їхнє здоров'я в цілому і репродуктивне зокрема мало б стати одним з пріоритетних напрямків системи охорони здоров'я нашої країни. Саме репродуктивна система є однією з найбільш чутливих систем організму до впливу різноманітних факторів навколишнього та внутрішнього середовища.

Формування репродуктивного здоров'я жінки починається з внутрішньоутробного розвитку та залежить від генетичних факторів, впливу чинників навколишнього середовища, стану здоров'я матері тощо. В останні роки спостерігається тенденція до підвищення частоти аномалій розвитку жіночих статевих органів, що значною мірою впливає на репродуктивну функцію та якість життя жінки у різні вікові періоди. Аномалії розвитку жіночих статевих органів нерідко становлять серйозну загальноклінічну та медико-соціальну проблему, до вирішення якої часто залучаються не лише акушери-гінекологи, але й лікарі багатьох інших спеціальностей.

Справжня поширеність даної патології у жіночій популяції невідома, однак результати окремих досліджень свідчать, що її частота коливається від 5,5% до 6,7% [8, 11]. Проте у вибраних популяціях частота аномалій розвитку жіночих статевих органів є суттєво вищою. Порушення анатомічної будови статевих органів часто погіршують репродуктивний потенціал і спричиняють негативні акушерські та перинатальні наслідки, гінекологічні ускладнення, зокрема звичне невиношування вагітності, безплідність, ендометріоз, передчасні пологи тощо [2, 4, 11, 12]. Серед пациенток із безплідністю аномалії розвитку статевих органів становлять близько 8%, у групі жінок зі звичним невиношуванням вагітності даний показник наближається до 16%, а в групі з невиношуванням вагітності і безплідністю – 24,5% [8, 11].

Клінічні прояви захворювання значною мірою залежать від типу аномалії розвитку жіночих статевих органів і можуть проявлятися, починаючи з пубертатного віку. Особливу групу становлять так звані обструктивні аномалії розвитку статевих органів, пов'язані з порушенням відтоку менструальної крові [3, 6, 7]. Перші клінічні прояви у таких пациенток у формі порушень менструального циклу, дисменорей і тазового болю зазвичай з'являються у віці менархе і часто потребують термінової хірургічної корекції [5, 6]. Однак у більшості випадків діагноз встановлюють пізно, здебільшого у третій декаді життя жінки, коли вже виникають репродуктивні порушення. Деякі ж аномалії розвитку жіночих статевих органів через їхній безсимптомний перебіг або ж відсутність специфічної симптоматики можуть залишатися не діагностованими протягом усього життя.

Незважаючи на технічний та технологічний прогрес, процес скринінгу та діагностики жіночих статевих органів все ще залишається довготривалим і складним. Відсутнє єдине бачення щодо віку першого обстеження у дівчат-підлітків з метою раннього виявлення вродженої патології репродуктивних органів та профілактики ускладнень через розроблення подальшого комплексу лікувально-реабілітаційних заходів.

Жоден з доступних сьогодні методів діагностики аномалій розвитку статевих органів, які включають гінекологічне обстеження, гістеросальпінгографію (ГСГ), ультразвукове дослідження (УЗД), магнітно-резонансну томографію (МРТ), гістеро- та лапароскопію, не дає у повній мірі об'єктивної інформації щодо анатомічної будови всіх органів репродуктивної системи жінки, а послідовність та черговість їхнього використання не визначені [1, 8, 9, 11]. «Ідеальний» діагностичний тест мав би ідентифікувати аномалію репродуктивної системи, диференціювати її з-поміж численних підкласів та відібрати ті аномалії, які необхідно лікувати.

Однією з існуючих проблем в діагностиці аномалій розвитку органів репродуктивної системи жінки є також брак комунікації між фахівцями різних спеціальностей та відсутність використання ними уніфікованої термінології щодо даної патології, а це у свою чергу створює труднощі в інтерпретації заключень та діагнозів.

Беззаперечним є той факт, що раннє виявлення та прецизійна верифікація вроджених аномалій розвитку жіночої статевої сфери визначатиме доцільність і об'єм операції, дозволить уникнути проведення повторних необґрунтованих оперативних втручань, запобігти багатьом акушерським та гінекологічним ускладненням і зберегти репродуктивний потенціал.

Мета дослідження: оцінювання частоти репродуктивних порушень та визначення послідовності використання клініко-інструментальних методів обстеження у пациенток з аномаліями розвитку жіночих статевих органів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено ретроспективне оцінювання взаємозв'язку порушень менструальної функції з наявністю аномалій розвитку жіночих статевих органів. Під спостереженням на базі КНП ЛОР «Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення» знаходились 124 пациентки з підтвердженим діагнозом аномалії розвитку жіночих статевих органів. Вік жінок коливався від 22 до 42 років. Діагноз базувався на скаргах, анамнезі захворювання та життя, а також даних клініко-лабораторних та інструментальних обстежень. У даному дослідженні була використана класифікація аномалій розвитку жіночих статевих органів, яка запропонована Європейським товариством репродукції людини та ембріології і Єв-

Таблиця 1

Аномалії розвитку жіночих статевих органів в обстежених жінок

Вид аномалії розвитку жіночих статевих органів	Досліджувана група, n=124
	Абс. число (%)
Перегородка матки часткова	64 (51,6)
Перегородка матки повна	9 (7,3)
Дворога матка	7 (5,6)
Дворога матка з перегородкою	2 (1,6)
Дисморфічна матка	4 (3,2)
Однорога матка з функціонуючим рудиментарним рогом	14 (11,3)
Однорога матка без рудиментарного рогу / з нефункціонуючим рудиментарним рогом	7 (5,6)
Апластична матка з рудиментарною порожниною	1 (0,8)
Подвоєна матка	10 (8,1)
Синдром Маєра–Рокитанського–Кюстнера–Хаузера	3 (2,4)
Синдром Сваєра (ХУ-дисгенезія гонад)	3 (2,4)

Таблиця 2

Демографічні характеристики обстежених пацієнток, M±SD

Демографічний показник	Досліджувана група, n=124
Вік, роки	29,2±3,8
Ріст, м	1,61±0,09
Маса тіла, кг	58,9±7,1
ІМТ, кг/м ²	23,6±2,4
Вік менархе, роки	13,9±4,8
Тривалість менструації, дні	4,8±1,9
Тривалість менструального циклу, дні	28,3±4,4

ропейською асоціацією гінекологів-ендоскопістів (ESHRE/ESGE) у 2013 році [10].

На першому етапі дослідження всім пацієнткам проводили гінекологічний огляд та УЗД органів малого таза з використанням трансабдомінального та трансвагінального датчика у режимі реального часу за стандартною методикою. Порожнину матки досліджували у двох перпендикулярних площинах: сагітальній та поперечній. У процесі ультразвукової діагностики послідовно проводили оцінювання стану тіла та шийки матки, яєчників, маткових труб і піхви.

На другому етапі дослідження проводили поглиблене інструментальне обстеження пацієнток. На 6–10-й день менструального циклу виконували ГСГ, у якості контрастної речовини використовували 76% розчин урографіну. Під час оцінювання гістеросальпінгограми аналізували внутрішній контур матки, інвагінацію її дна, форму та розміри рогів і кут між ними.

Позаяк оцінити товщину стінки матки та її зовнішній контур, а отже – і з'ясувати різновид аномалії розвитку матки на підставі проведення лише 2D-УЗД та ГСГ досить проблематично, додатково на апараті експертного класу виконували 3D-ультразвукове сканування (GE Voluson E8 EXPERT, США), яке проводили в лютеїнову фазу менструального циклу з використанням вагінального датчика RIC 5-9D з частотою 3,7–9,3 МГц. Розміри матки визначали у трьох площинах: сагітальній, поперечній та фронтальній.

У сумнівних випадках додатково проводили МРТ органів малого таза (GE Optima MR450w1.5T) без використання контрастної речовини у лютеїнову фазу менструального циклу для кращої диференціації ендо- та міометрія.

Усім пацієнткам визначали каріотип, проводили медико-генетичне консультування та УЗД сечовидільної системи, оскільки відомо, що аномалії розвитку матки часто поєдную-

ються з аномаліями нирок та опорно-рухового апарату [3]. Крім того, всім жінкам визначали концентрації тиреотропного, гонадотропних і статевих гормонів яєчників у сироватці крові на 2–5-й день менструального циклу.

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

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток становив 29,2±3,8 року. Після верифікації діагнозу ретроспективно оцінювали наявність, характер та ступінь порушень менструальної функції, починаючи з дитячого та підліткового віку. Слід зазначити, що з моменту першого звернення пацієнтки до гінеколога до остаточної верифікації діагнозу проходило від 6 місяців до 7 років. Аномалії розвитку жіночих статевих органів, діагностовані в обстежених жінок, наведені у табл. 1.

З даних анамнезу також було з'ясовано, що у 3 (2,4%) пацієнток в період становлення менструальної функції проведено оперативне втручання з приводу гематокольпосу.

Середній індекс маси тіла обстежених хворих становив 23,6±2,4 кг/м², фізичний розвиток відповідав віковій нормі. Середній вік менархе становив 13,9±4,8 року (табл. 2). Однак у 9 (7,3%) жінок фіксували первинну аменорею і ще у 15 (12,1%) – пізню менархе. Початок статевого життя дорівнював у середньому 17,9±1,8 року. Проте у пацієнток із синдромом Маєра–Рокитанського–Кюстнера–Хаузера статеве життя було відсутнє взагалі через неможливість його ведення у зв'язку з аплазією піхви.

Характеристика менструальної функції обстежених жінок, n (%)

Характеристика менструального циклу	Досліджувана група, n=124
Регулярний менструальний цикл з періоду менархе	63 (50,8)
Регулярний менструальний цикл через 12 і більше місяців від менархе	35 (28,2)
Нерегулярний менструальний цикл	12 (9,7)
Первинна аменорея	9 (7,3)
Вторинна аменорея	5 (4,0)
Дисменорея	87 (70,2)
АМК (ювенільні маткові кровотечі)	7 (5,6)
АМК (у репродуктивному віці)	9 (7,3)
Міжменструальні кровотечі	11 (8,9)
Гіперполіменорея	12 (9,7)
Мізерні менструації	6 (4,8)
Поєднання різних порушень	101 (81,2)

Привертає увагу той факт, що лише у половини пацієнток (50,8%) відхилень у тривалості менструації та менструально-го циклу не було. У решти пацієнток виявлені ті чи інші порушення менструальної функції (табл. 3).

У більшості пацієнток (70,2%) спостерігалася різного ступеня тяжкості дисменорея, яка здебільшого спричиняла порушення фізичної активності, впливала на шкільну успішність. Однак дисменорея як першопричина звернення до гінеколога була лише у 14,5% (18/124) випадків, решта пацієнток сприймали болючі менструації як норму.

Виражену дисменорею частіше фіксували у пацієнток із так званими обструктивними аномаліями розвитку жіночих статевих органів, пов'язаних з порушенням відтоку менструальної крові. Привертає до себе увагу той факт, що 72,4% (63/87) хворих з метою зменшення проявів дисменореї використовували різні лікарські засоби (спазмолітики, нестероїдні протизапальні, гомеопатичні препарати і т.д.). З них ін'єкційне уведення препаратів для лікування дисменореї отримували 11,1% пацієнток. Усе це дає підстави вважати, що дисменорея є одним із симптомів, характерних для аномалій розвитку жіночих статевих органів.

З'ясовано, що у 101 (81,2%) пацієнтки клінічні прояви, які можуть асоціюватися з аномаліями розвитку жіночих статевих органів, беруть свій початок ще у підлітковому віці.

При визначенні каріотипу у 3 пацієнток (із синдромом Сваера) було діагностовано його чоловічий тип – 46XY, що стало підставою до видалення рудиментарних гонад з метою профілактики розвитку новоутворень у них. Середній показник АМГ в обстежених пацієнток становив $1,9 \pm 1,4$ нг/мл, середні рівні ФСГ та ЛГ становили відповідно $5,7 \pm 2,3$ мМО/мл та $7,8 \pm 3,3$ мМО/мл. Однак у пацієнток з дисгенезією гонад гормональні показники суттєво відрізнялися від рівнів гормонів інших жінок з аномаліями розвитку статевих органів. Для них характерним було підвищення рівнів ФСГ, ЛГ та суттєве зниження концентрації АМГ, прогестерону та естрадіолу. Функціональну гіперпролактинемію було діагностова-

но у 15 (12,1%) пацієнток. Усі хворі з гіперпролактинемією отримували каберголін по 0,25 мг двічі на тиждень. Гіпотиреоз діагностовано у 12 (9,7%) пацієнток, подальше лікування даної категорії жінок проводили спільно з ендокринологом.

Поєднання аномалій розвитку жіночих статевих органів з різноманітними вадами сечовидільної системи реєстрували у 24 (19,4%) жінок.

ВИСНОВКИ

1. Ретроспективний аналіз аномалій розвитку жіночих статевих органів та їхній зв'язок з порушеннями репродуктивного здоров'я засвідчив, що клінічні прояви, які можуть асоціюватися з даною патологією, у 81,2% пацієнток спостерігалися, починаючи з підліткового віку.
2. Дисменорею фіксували у 70,2% пацієнток з аномаліями розвитку жіночих статевих органів, пізнь менархе – у 12,1%, первинну/вторинну аменорею – в 11,3%, нерегулярний менструальний цикл – у 9,7%, порушення встановлення менструального циклу – у 28,2%.
3. Скринінгове ультразвукове обстеження органів малого таза та гінекологічний огляд показаний всім дівчаткам у віці 15 років.
4. Пацієнткам з первинною/вторинною аменореєю доцільно визначати каріотип.
5. УЗД нирок необхідно проводити усім пацієнткам з підозрою на аномалію розвитку жіночих статевих органів.
6. У випадку підозри при ультразвуковому обстеженні на аномалію розвитку жіночих статевих органів пацієнткам до початку статевого життя рекомендовано провести МРТ-дослідження; за наявності статевого життя при збереженому менструальному циклі доцільно у другу фазу циклу провести трансвагінальне 3D-УЗД, яке може бути доповнене МРТ-дослідженням (у випадках комплексних аномалій та діагностичної складності).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Сведения об авторах

Вереснюк Наталя Сергеевна – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології факультета послесереднього освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, г. Львів, ул. Пекарская, 69; тел.: (067) 257-48-81. E-mail: veresniuk@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5233-7105>

Пирогова Вера Ивановна – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології факультета послесереднього освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, г. Львів, ул. Пекарская, 69; тел.: (097) 051-43-15. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A systematic approach to the magnetic resonance imaging-based differential diagnosis of congenital Müllerian duct anomalies and their mimics / R.E. Yoo, J.Y. Cho, S.Y. Kim [et al.] // *Abdom Imaging*. – 2015. – V. 40 (1). – P. 192–206.
2. Acién P. Evidence-based management of recurrent miscarriage. Surgical management / P. Acién, M. Acién // *Int. Congr. Series*. – 2004. – V. 1 (266). – P. 335–342.
3. Acién P. The presentation and management of complex female genital malformations / P. Acién, M. Acién // *Hum Reprod Update*. – 2016. – V. 22 (1). – P. 48–69.
4. Clinical complications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results / G.F. Grimbizis, M. Camus, B.C. Tarlatzis [et al.] // *Hum. Reprod. Update*. – 2001. – V. 7. – P. 161–164.
5. Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No. 728: Mullerian agenesis: diagnosis, management, and treatment. *Obstet Gynecol*. – 2018. – V. 131 (1): e35–42.
6. Management of hematocolpos in adolescents with transverse vaginal septum / E. Deligeorgiou, C. Iavazzo, C. Sofoudis, T. Kalampokas [et al.] // *Arch Gynecol Obstet*. – 2012. – V. 285 (4). – P. 1083–7.
7. Obstructive Müllerian Anomalies in Menstruating Adolescent Girls: A Report of 22 Cases / K. Kapczuk, Z. Friebe, K. Iwaniec, W. Kędzia // *J Pediatr Adolesc Gynecol*. – 2018. – V. 31 (3). – P. 252–257.
8. Saravelos S.H. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal / S.H. Saravelos, K.A. Cocksedge, T-C. Li // *Hum. Reprod. Update*. – 2008. – V. 14. – P. 415–419.
9. Silvina M. Use of 3-Dimensional Sonography to Assess Uterine Anomalies / M. Silvina Bocca, Z. Alfred Abuhamad // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2013. – V. 13 (1). – P. 1–6.
10. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies / G.F. Grimbizis, S. Gordts, A. Di Spiezio Sardo, S. Brucker, C. De Angelis, M. Gergolet [et al.] // *Hum Reprod*. – 2013. – V. 28 (8). – P. 2032–44.
11. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review / Y.Y. Chan, K. Jayaprasadan, J. Zamora [et al.] // *Hum.Reprod. Update*. – 2011. – V. 17. – P. 761–771.
12. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss / M. Sugiura-Ogasawara, Y. Ozaki, K. Katano [et al.] // *Semin. Reprod. Med*. – 2011. – V. 29 (6). – P. 514–521.

Статья поступила в редакцию 30.06.2020

**СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»
ТЕПЕРЬ ИМЕЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧАТЬ**

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

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

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

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

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

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

Контактный телефон редакции +38 044 498-08-80

Сайт www.med-expert.com.ua

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

Контактное лицо: Шейко Ирина Александровна

Особливості гормонального і цитокінового статусу в жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період

О.А. Ковалишин

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

Відхилення у становленні репродуктивної функції, а в подальшому розлади менструального циклу з віку менархе, дисфункція яєчників та порушення стероїдогенезу можуть клінічно проявлятися у віддалені періоди після їхньої безпосередньої дії. Характер і глибина морфофункціональних порушень при цьому залежать від ступеня зрілості статеві системи, вихідного функціонального стану центрів регуляції (гіпоталамус, гіпофіз) і яєчників, тривалості дії шкідливого чинника.

Накопичений певний дослідницький досвід свідчить, що окрім гонадотропних гормонів гіпофіза у нормальному функціонуванні яєчників велике значення мають цитокіни (інтерлейкіни – ІЛ), які можуть модулювати функцію яєчників і відіграють важливу роль в овуляції.

Мета дослідження: за даними лабораторних та інструментальних методів дослідження вивчення особливостей гормонального статусу і взаємозв'язку гормонів яєчника з інтерлейкінами у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період.

Матеріали та методи. За характером порушень основну групу жінок (n=90), які мали розлади менструальної функції у пубертатний період, було розподілено на три підгрупи: 1-а – жінки з первинною олігоменореєю в анамнезі (n=30), 2-а – з пізнім віком менархе (n=30), 3-я – з пубертатними кровотечами (n=30). До контрольної групи увійшли жінки (n=30) з правильним ритмом менструацій у пубертаті.

Результати. У ході клінічного дослідження встановлено зниження концентрації прогестерону у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі, зниження рівня естрадіолу у преовуляторний періоду жінок з пізнім віком менархе. Під час оцінювання концентрації фолікулостимулювального гормону у підгрупах відзначали її збільшення у пацієнок з пубертатними кровотечами порівняно з контрольною групою, що зумовлено низьким рівнем антімуллерова гормону у сироватці крові. Кореляційний взаємозв'язок між показниками цих гормонів та інтерлейкінів (ІЛ-4, ІЛ-8) свідчить про вплив цитокінів на процеси фолікулогенезу і формування жовтого тіла. Параметри оваріального резерву не знижені.

Заключення. Аналіз гормонального і цитокінового статусу у жінок з порушеннями менструальної функції у пубертатний період дозволяє провести аналогію між процесами овуляції і запальною відповіддю. Цитокіни, які продукуються деякими імунними клітинами, є сигнальними молекулами, що впливають на клітинну проліферацію й апоптоз клітин яєчника, фолікулогенез, секрецію гормонів і, таким чином, відіграють важливу роль в овуляції. Отже імунна система може бути додатковим місцевим регулятором функції яєчника. Естрадіол і прогестерон мають велике значення у секреторній трансформації ендометрія, особливо у період «вікна імплантації».

Ключові слова: пубертатний період, менархе, олігоменорея, пубертатні кровотечі, фолікулогенез, прогестерон, естрадіол, інтерлейкіни, гіпофіз, антиоваріальні антитіла.

Features of hormonal and cytokine status in women with menstrual dysfunction in the puberty

О.А. Kovalishin

Deviations in the formation of reproductive function, and subsequently menstrual irregularities from the age of menarche, ovarian dysfunction and steroidogenesis disorders can be clinically manifested in remote periods after their direct action. The nature and depth of morphofunctional disorders in this case depends on the degree of maturity of the reproductive system, the initial functional state of the regulation centers (hypothalamus, pituitary gland) and ovaries, and the duration of the action of adverse factors.

The accumulated specific research experience indicates that in addition to the pituitary gonadotropin hormones, cytokines (interleukins), which can simulate ovarian function and play an important role in ovulation, are of great importance in the normal functioning of the ovaries.

The objective: according to laboratory and instrumental methods of research, to study the characteristics of hormonal status and the relationship of ovarian hormones with interleukins (IL) in women with menstrual dysfunction in the puberty.

Materials and methods. According to the nature of the violations, the main group of women (n=90) who had a pathology of menstrual function in the puberty period was divided into 3 subgroups (n=30): the first – women with primary oligomenorrhea in the anamnesis, the second – with a late age menarche, the third – with puberty bleeding. The control group included women (n=30) with the correct rhythm of menstruation in puberty.

Results. A clinical study found a decrease in the concentration of progesterone in women with a history of primary oligomenorrhea, a decrease in estradiol in the preovulatory period in women with late menarche. When assessing the concentration of follicle-stimulating hormone in the subgroups, an increase was noted in patients with puberty bleeding compared with the control group, due to the low level of antimuller hormone in the blood serum. The correlation between the indicators of these hormones and interleukins (IL-4, IL-8) indicates the influence of cytokines on folliculogenesis and the formation of the corpus luteum. Ovarian reserve parameters are not reduced.

Conclusion. An analysis of the hormonal and cytokine status in women with menstrual dysfunction in the puberty allows us to draw an analogy between the processes of ovulation and the inflammatory response. The cytokines produced by certain immune cells are signaling molecules that affect cell proliferation and apoptosis of ovarian cells, folliculogenesis, hormone secretion and thus play an important role in ovulation. Therefore, the immune system may be an additional local regulator of ovarian function. Estradiol and progesterone are of great importance in the secretory transformation of the endometrium, especially during the «implantation window».

Keywords: puberty, menarche, oligomenorrhea, pubertal bleeding, folliculogenesis, progesterone, estradiol, interleukins, pituitary gland, anti-ovarian antibodies.

Особенности гормонального и цитокинового статуса у женщин с нарушениями менструальной функции в пубертатный период

О.А. Ковалишин

Отклонения в становлении репродуктивной функции, а в дальнейшем нарушения менструального цикла с возраста менархе, дисфункция яичников и нарушения стероидогенеза могут клинически проявляться в отдаленные периоды после их непосредственного действия. Характер и глубина морфофункциональных нарушений при этом зависят от степени зрелости половой системы, исходного функцио-

нального состояния центров регуляции (гипоталамус, гипофиз) и яичников, продолжительности действия неблагоприятных факторов. Накопленный определенный исследовательский опыт свидетельствует, что кроме гонадотропных гормонов гипофиза в нормальном функционировании яичников большое значение имеют цитокины (интерлейкины – ИЛ), которые могут моделировать функцию яичников и играют важную роль в овуляции.

Цель исследования: по данным лабораторных и инструментальных методов исследования изучение особенностей гормонального статуса и взаимосвязи гормонов яичника с интерлейкинами у женщин с нарушениями менструальной функции в пубертатный период.

Материалы и методы. По характеру нарушений основную группу женщин (n=90), которые имели патологию менструальной функции в пубертатный период, разделили на три подгруппы: 1-я – женщины с первичной олигоменореей в анамнезе (n=30), 2-я – с поздним возрастом менархе (n=30), 3-я – с пубертатными кровотечениями (n=30). В контрольную группу вошли женщины (n=30) с правильным ритмом менструаций в пубертате.

Результаты. В ходе клинического исследования установлено снижение концентрации прогестерона у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе, снижение уровня эстрадиола в преовуляторный период у женщин с поздним возрастом менархе. При оценке концентрации фолликулостимулирующего гормона в подгруппах было отмечено ее увеличение у пациенток с пубертатными кровотечениями по сравнению с контрольной группой, что обусловлено низким уровнем антимюллера гормона в сыворотке крови. Корреляционная связь между показателями этих гормонов и интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-8) свидетельствует о влиянии цитокинов на процессы фолликулогенеза и формирование желтого тела. Параметры овариального резерва не снижены.

Заключение. Анализ гормонального и цитокинового статуса у женщин с нарушениями менструальной функции в пубертатный период позволяет провести аналогию между процессами овуляции и воспалительным ответом. Цитокины, продуцируемые некоторыми иммунными клетками, являются сигнальными молекулами, которые влияют на клеточную пролиферацию и апоптоз клеток яичника, фолликулогенез, секрецию гормонов и, таким образом, играют важную роль в овуляции. Поэтому иммунная система может быть дополнительным местным регулятором функции яичника. Эстрадиол и прогестерон имеют большое значение в секреторной трансформации эндометрия, особенно в период «окна имплантации».

Ключевые слова: пубертатный период, менархе, олигоменорея, пубертатные кровотечения, фолликулогенез, прогестерон, эстрадиол, интерлейкины, гипофиз, антиовариальные антитела.

Жіноча статевая система має багато ступенів захисту від дії негативних екзо- та ендогенних чинників. Однак вона найбільш чутлива до них у критичні періоди свого розвитку: перинатальний, раннього пубертату (від початку формування вторинних статевих ознак до появи першої менструації) і в перший рік після менархе. Наслідки більшості факторів неспецифічні, мають багато однакових рис і можуть клінічно проявлятися у віддалені періоди після їхньої безпосередньої дії [1]. При цьому характер і глибина порушень залежать від ступеня зрілості статеві системи, вихідного функціонального стану центрів нейрогуморальної регуляції та яєчників, а також тривалості дії шкідливого чинника.

Серед факторів, на тлі яких часто виникає дисфункція нейрогормонального регулювального комплексу, що зумовлює порушення менструальної функції у період її становлення з подальшими стійкими її розладами, виділяють:

- обтяжену спадковість як за материнською, так і батьківською лініями;
- ускладнений перебіг перинатального періоду;
- тяжкі гострі або хронічні екстрагенітальні захворювання у дитячому і підлітковому віці, особливо в період становлення менструальної функції;
- раннє або пізнє менархе;
- виховання дівчинки в сім'ї соціального ризику або без участі батьків;
- техногенне забруднення навколишнього середовища [2].

До іншої групи чинників, що можуть стати безпосередньою причиною патологічного перебігу періоду становлення менструальної функції, приєднуються:

- загострення хронічних екстрагенітальних хвороб;
- зменшення маси тіла або, навпаки, її збільшення;
- підвищені фізичні (спортивні) чи психоемоційні навантаження;
- гострий і хронічний психоемоційний стрес [2].

Процес овуляції характеризується пораненням тканин і порівнюється з асептичним запаленням [3]. У контролюванні яєчникових функцій важливу роль відіграють цитокини (інтерлейкіни, активін, інгібін, фактори росту та ін.). Існує припущення, що за їхньої допомоги можна прогнозувати, діагностувати та лікувати різні яєчникові розлади [4]. Експериментальні дані свідчать про участь інтерлейкінів (ІЛ) у регуляції функції яєчників, але молекулярні механізми дії описані не повністю [5].

Концентрація різних інтерлейкінів у фолікулярній рідині протягом менструального циклу має виражені коливання [6]. Установлено, що ІЛ-8 бере участь в індукції ангіогенезу під час формування жовтого тіла. Експериментальний аналіз продемонстрував, що вплив ІЛ-6 на культуру лютеїнових клітин призводить до пригнічення секреції прогестерону та естрадіолу, втім ІЛ-4 суттєво не пригнічує секреції прогестерону, але інгібує естрадіол [7]. Немає чітких даних щодо взаємовідносин ІЛ-10 та ендокринного стану, але існує думка про значну роль цього цитокину у ранній вагітності. Його концентрація у сироватці крові у пацієнок з репродуктивною недостатністю перевищувала контрольні значення, при цьому рівень ІЛ-6 не мав значущих розбіжностей [6, 7].

У низці досліджень є підтвердження ролі поєднаної аутоімунної патології (захворювання щитоподібної залози, хронічний тонзиліт та ін.) з періоду становлення менструальної функції у формуванні овариальної недостатності [8, 9]. Значне зниження овариального резерву спостерігається внаслідок перенесеного запального процесу у придатках матки, зокрема у жінок раннього репродуктивного віку після епізоду загострення хронічного запального захворювання, після чого в яєчниках зафіксовано підвищення рівня антиовариальних антитіл (АОА) [10]. Оперативні втручання на органах малого таза також супроводжуються незначним збільшенням рівня АОА. У жінок з безплідністю значно частіше виявляють антитіла до гонадотропних і стероїдних гормонів у крові і фолікулярній рідині, ніж у фертильних жінок [10].

Отже, реалізацію дітородної функції забезпечує функціонування репродуктивної системи, яка представлена сукупністю гіпоталамуса, гипофиза, яєчників і органів-мішеней (матка, маткові труби) [1, 4]. Порушення функціонального взаємозв'язку між окремими структурами загального ланцюга є причиною патології, що клінічно проявляється порушенням менструальної функції і безплідністю.

У функціонуванні репродуктивної системи мають значення міжсистемні взаємовідносини з функцією надниркової і щитоподібної залоз [9]. У пубертатний період триває активне пристосування усіх ланцюгів репродуктивної системи до циклічного функціонування, результатом чого до поволітного віку є встановлення тісного взаємозв'язку між параметрами овариального резерву і гормонального фону [8]. Тому дослідження рівня гіпофізарних і стероїдних гормонів у периферійній крові жінок, які мали порушення менструальної

Концентрація гіпофізарних гормонів у сироватці крові жінок обстежуваних груп

Група	ЛГ, МО/л	ФСГ, МО/л	ЛГ/ФСГ	Пролактин, мМО/л	ТТГ, мМО/л	
Контрольна, n=30	5,6±0,3	5,7±0,4	1,0±0,1	317,9±29,5	1,1±0,2	
Основна, n=90	7,3±0,3 p<0,001	6,1±0,3	1,4±0,1 p<0,001	367,5±15,7	1,6±0,1 p<0,05	
Підгрупа	1-а, n=30	7,8±0,5 p ₁ <0,001	5,8±0,3	1,4±0,1 p ₁ <0,001	326,6±20,1	1,5±0,1
	2-а, n=30	7,2±0,5 p ₁ <0,05	5,2±0,3	1,5±0,1 p ₁ <0,01	396,1±29,5	1,5±0,2
	3-я, n=30	8,1±0,7 p ₁ <0,01	6,8±0,4 p ₁ <0,05	1,2±0,1	399,2±30,9	1,7±0,2 p ₁ <0,05

Примітки: p – ступінь достовірності відмінностей показників контрольної й основної груп;
p₁ – контрольної групи і підгруп основної групи.

функції у пубертатний період як етіологічний фактор первинної безплідності, має значення для відновлення репродуктивної функції жінок і підвищення народжуваності.

Мета дослідження: за даними лабораторних та інструментальних методів дослідження вивчення особливостей гормонального статусу і взаємозв'язку гормонів яєчника з інтерлейкінами у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клінічне дослідження проведено у 120 жінок репродуктивного віку.

До основної групи увійшли 90 жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період. За характером порушень в основній групі виділено три підгрупи:

- 1-а – жінки з первинною олігоменореєю в анамнезі (n=30);
- 2-а – з пізнім віком менархе (n=30);
- 3-я – з пубертатними кровотечами (n=30).

До контрольної групи увійшли 30 жінок з правильним ритмом менструацій у пубертатний період.

Критеріями включення до основної групи стали жінки репродуктивного віку (середній вік жінок основної групи дорівнював 22,4±0,2 року, контрольної – 22,3±0,3 року; загалом жінки від 19 до 32 років) з відсутністю самостійних менструацій від менархе протягом від 45 днів до 6 міс при своєчасному загальнопопуляційному віці менархе; жінки з пізнім віком менархе (з 15 років); жінки з рясними менструаціями у пубертатний період у вигляді пубертатних кровотеч.

Критерії виключення з основної групи: надмірна маса тіла, гіперандрогенія, використання гормонотерапії під час дослідження, соматична й ендокринна патологія, вроджені аномалії і хромосомні порушення, оперативні втручання на органах малого таза у підлітковому віці, доброякісні (лейоміома) і злоякісні новоутворення.

Збір анамнезу проводили за загальноприйнятною схемою. Особливу увагу приділяли періоду становлення менструальної функції, віку менархе, тривалості і регулярності менструального циклу, тривалості і кількості менструальних виділень, гінекологічним захворюванням.

Кров для гормональних досліджень отримували з ліктюватої вени шляхом венепункциї вранці натщесерце на 3–4-у добу спонтанного менструального циклу. У сироватці крові визначали базальний рівень:

- фолікулостимулювального гормону (ФСГ),
- лютеїнізуючого гормону (ЛГ),
- тиреотропного гормону (ТТГ),
- пролактину,
- кортизолу,

- загального тестостерону,
- естрадіолу (E₂),
- дегідроепіандростендіон-сульфату (ДГЕА-С),
- антимюллерова гормону (АМГ).

Дослідження рівнів прогестерону і цитокінів здійснювали у період передбачуваного «вікна імплантації» на 20–22-у добу менструального циклу методом твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) і за допомогою реагентів для визначення гормонів.

Трансвагінальне ультразвукове дослідження виконували на 11–14-у добу (пізня стадія фази проліферації ендометрія) та 20–22-у добу (середня стадія фази секреції) менструального циклу, вимірювання проводили у режимі реального часу внутрішньопорожнинним датчиком з частотою 5–9 МГц. Досліджували розміри матки, товщину ендометрія, об'єм яєчників, число і діаметр фолікулів.

Математичне і статистичне оброблення отриманих даних виконували за допомогою пакета статистичних програм Microsoft Office Excel 2007, «Statistica 6.0». Оцінювання статистичної значущості відмінностей проводили із застосуванням параметричного t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок (M±σ). Відмінності в усіх випадках оцінювали як статистично значущі при p<0,05. Силу кореляційного зв'язку між досліджуваними ознаками визначали за критерієм кореляції Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані, які отримані під час дослідження концентрації гіпофізарних гормонів і естрадіолу на 3–4-у добу, прогестерону й естрадіолу – на 20–22-у добу менструального циклу у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період (основна група, n=90), у порівняльному аспекті з жінками з правильним ритмом менструацій у пубертаті (контрольна група, n=30), відображені у табл. 1.

Концентрації ФСГ у жінок з основної і контрольної груп достовірно не відрізнялись і відповідали референтним значенням у жінок репродуктивного віку (3,5–6,0 МО/л). Під час оцінювання концентрації ФСГ у трьох підгрупах основної групи відзначали збільшення її у пацієток з пубертатними кровотечами (3-я підгрупа) порівняно з групою контролю (p<0,05), що зумовлено низьким рівнем АМГ у сироватці крові.

Концентрація ЛГ у жінок з основної групи була вищою порівняно з групою контролю (p<0,001), але не перевищувала референтних значень (4,0–9,0 МО/л). У підгрупах основної групи ця закономірність зберігалась. Отже, у жінок з порушеннями менструальної функції у пубертатний період фіксували нормогонадотропну функцію гіпофіза.

Таблиця 2

Концентрація периферійних гормонів у сироватці крові у жінок обстежуваних груп

Група		Загальний тестостерон, нмоль/л	ДГЕА-С, нмоль/л	Кортизол, нмоль/л	Тироксин, нмоль/л
Контрольна, n=30		1,9±0,2	2,7±0,2	310,8±26,9	15,3±0,9
Основна, n=90		2,4±0,1 p<0,05	2,4±0,1	357,3±11,9	13,3±0,7
Підгрупа	1-а, n=30	2,3±0,1 p ₁ <0,05	2,3±0,2	361,2±23,8	14,2±1,4
	2-а, n=30	2,5±0,2 p ₁ <0,05	2,4±0,2	348,6±19,3	12,9±0,5
	3-я, n=30	2,5±0,1 p ₁ <0,05	2,3±0,2	372,0±16,1	12,9±1,3

Примітки: p – ступінь достовірності відмінностей показників контрольної й основної груп;
p₁ – контрольної групи і підгруп основної групи.

Таблиця 3

Концентрація естрадіолу і прогестерону у сироватці крові жінок обстежуваних груп

Група		Фолікулінова фаза (3–4-а доба МЦ)	Лютетінова фаза (20–22-а доба МЦ)	
		Естрадіол, пмоль/л	Естрадіол, пмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
Контрольна, n=30		351,5±38,9	260,9±48,2	47,6±4,2
Основна, n=90		280,8±26,3	244,6±34,8	35,6±2,9 p<0,05
Підгрупа	1-а, n=30	304,7±46,2	278,2±73,7	27,4±3,1 p ₁ <0,001
	2-а, n=30	239,1±35,4 p ₁ <0,05	245,0±36,8	44,4±7,1 p ₂ <0,05
	3-я, n=30	337,9±61,3	218,8±50,8	41,0±5,7 p ₃ <0,05

Примітки: p – ступінь достовірності відмінностей показників контрольної й основної груп;
p₁ – ступінь достовірності відмінностей показників контрольної групи і підгруп основної групи; між підгрупами: p₂ – 1-ї і 2-ї, p₃ – 1-ї і 3-ї;
МЦ – менструальний цикл.

Для росту і розвитку фолікула у яєчника має значення співвідношення ЛГ/ФСГ, що дозволяє нівелювати випадковий викиди гонадотропних гормонів. За даними цього дослідження, співвідношення ЛГ/ФСГ у жінок основної групи було вищим за рахунок рівня ЛГ порівняно з контрольною групою (p<0,001) і не перевищувало 1,5. Установлена закономірність щодо ЛГ/ФСГ відзначена у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі (1-а підгрупа; p<0,001) і з пізнім віком менархе (2-а підгрупа; p<0,01). У жінок з пубертатними кровотечами показники ЛГ/ФСГ достовірно не відрізнялись від групи контролю, що можна вважати предиктором нормального розвитку фолікула і настання овуляції.

Концентрація пролактину у сироватці крові у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період, достовірно не відрізнялась від показників у жінок з правильним ритмом менструації. Рівень ТТГ у пацієнток основної групи був вищий порівняно з контрольною групою (p<0,05). У порівняльному аспекті між підгрупами достовірних відмінностей не виявлено, а у 3-й підгрупі рівень ТТГ був вищий за показники у групі контролю (p<0,05), але не перевищував референтні значення (0,4–4,0 мМО/л).

Концентрація ДГЕА-С в основній групі та її підгрупах достовірно не відрізнялась від контрольної, що виключало надиркову гіперандрогенію як причину порушень менструальної функції (табл. 2). У концентрації кортизолу у жінок обстежуваних груп і підгруп також не було статистично значущих відмінностей.

Показники рівня загального тестостерону в сироватці крові жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період, були вищі порівняно з контрольною групою (p<0,05); у підгрупах основної групи статистично значущі відмінності з групою контролю зберігались, але у межах референтних значень (1,5–2,5 нмоль/л). Збільшення рівня загального тестостерону у крові жінок основної групи можна пояснити збільшенням секреції ЛГ у гіпофізі, що сприяло стимуляції яєчників і супроводжувалось гіперплазією стромі і тека-тканини яєчника.

Процес імплантації бластоцисти в ендометрій регулюється багатьма факторами, у тому числі: судинно-ендотеліальними факторами росту, інтерлейкінами, станом гемодинаміки у базальних і спіральних артеріях матки, яєчниковими гормонами та їхньою взаємодією з рецепторами ендометрія.

У зв'язку з несприятливим репродуктивним результатом у 7,1% обстежуваних жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період, було досліджено концентрації естрадіолу, прогестерону й експресію прозапальних і протизапальних інтерлейкінів у період «вікна імплантації» на 20–22-у добу менструального циклу. Наявність овуляції була підтверджена даними ультразвукового обстеження.

Концентрація E₂ у сироватці крові жінок 2-ї підгрупи (з пізнім віком менархе) у фолікулінову фазу була достовірно нижчою порівняно з контрольною групою (p<0,05). Зниження секреції естрадіолу вважали предиктором неповноцінного фолікула і формування жовтого тіла в яєчнику. У лютетінову

Таблиця 4

Концентрація інтерлейкінів у сироватці крові жінок обстежуваних груп

Група		ІЛ-4, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-8, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл
Контрольна, n=30		0,8±0,1	4,2±0,2	7,7±0,7	7,5±1,3
Основна, n=90		0,7±0,1	4,2±0,3	7,5±1,3	5,3±0,8
Підгрупа	1-а, n=30	0,7±0,1	4,4±0,7	6,9±1,6	4,6±0,9
	2-а, n=30	0,7±0,1	4,1±0,2	8,1±2,5	3,6±0,2
	3-я, n=30	0,8±0,1	3,9±0,1	7,6±2,7	6,9±1,9

Таблиця 5

Кореляційна залежність гормонів яєчника й інтерлейкінів у жінок обстежуваних груп (r – коефіцієнт кореляції)

Група			ІЛ-4	ІЛ-6	ІЛ-8	ІЛ-10
Контрольна, n=30	E ₂		-0,232	0,298	0,052	-0,074
	П		0,076	0,298	-0,326	-0,275
Основна, n=90	E ₂		-0,057	-0,067	-0,026	-0,096
	П		-0,005	-0,106	-0,014	0,226
Підгрупа	1-а, n=30	E ₂	0,271	-0,084	0,025	-0,047
		П	0,559*	-0,263	-0,100	0,528*
	2-а, n=30	E ₂	-0,762*	-0,565	-0,688*	-0,098
		П	-0,372	-0,205	-0,414	-0,065
	3-я, n=30	E ₂	-0,253	0,002	0,073	-0,107
		П	-0,244	0,296	0,157	0,252

Примітки: * – достовірність відмінностей показників $p < 0,05$; П – прогестерон.

фази менструального циклу концентрація E₂ в обстежуваних групах і підгрупах пацієнок статистично значуще не відрізнялась (табл. 3).

Концентрація прогестерону, визначеного у стадію розквіту жовтого тіла, в основній групі була статистично значуще меншою, ніж у групі контролю ($p < 0,05$). Найнижчу концентрацію прогестерону виявлено у підгрупі пацієнок з первинною олігоменореєю в анамнезі порівняно з групами контролю ($p < 0,001$), з пізнім віком менархе і пубертатними кровотечами ($p < 0,05$).

Естрадіол і прогестерон мають велике значення у секреторній трансформації ендометрія, особливо у період «вікна імплантації».

Накопичені наукові дані дозволяють провести аналогію між процесами овуляції і запальною відповіддю. Імунна система може бути додатковим місцевим регулятором функції яєчника. Цитокіни, що продукуються деякими імунними клітинами, є сигнальними молекулами, які впливають на клітинну проліферацію і апоптоз клітин яєчника, фолікулогенез, секрецію гормонів [4, 6]. Інтерлейкіни можуть модулювати функцію яєчників і відіграють важливу роль в овуляції.

Було досліджено концентрацію прозапальних ІЛ-6, ІЛ-8 і протизапальних ІЛ-4, ІЛ-10 у сироватці крові у період передбачуваного «вікна імплантації» в ендометрії. Статистично значущих відмінностей між обстежуваними групами і підгрупами жінок не виявлено (табл. 4). В однієї жінки з 1-ї підгрупи (первинна олігоменорея в анамнезі) відзначено збільшення рівнів прозапальних ІЛ-6 і ІЛ-8. Збільшення рівня тільки ІЛ-8 спостерігалось по одній пацієнтці у 2-ї і 3-ї підгрупах. У всіх трьох пацієнок діагностовано дисменорею.

Інтегральний аналіз міжсистемних взаємовідносин між показниками гормонально-цитокінового статусу у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі виявив середню пряму кореляційну залежність між показниками прогестерону та

ІЛ-4 ($p = 0,030$), ІЛ-10 ($p = 0,043$). Через те, що концентрація ІЛ-6 у сироватці крові в 1,2 разу нижча, але не мала статистично значущих відмінностей, а концентрація прогестерону у цій підгрупі достовірно нижча, ніж у групі контролю і жінок 2-ї і 3-ї підгруп, можна припустити, що ІЛ-4 впливав на секрецію прогестерону, але несуттєво значуще (табл. 5).

У жінок з пізнім віком менархе виявлено сильну зворотну кореляційну залежність між показниками естрадіолу й ІЛ-4 ($p = 0,017$), ІЛ-8 ($p = 0,041$). Концентрація E₂ у жінок цієї групи у фолікулінову фазу менструального циклу значуще менша, ніж у контрольній групі, що свідчить про суттєвий вплив ІЛ-4 та ІЛ-8 на секрецію естрадіолу в яєчнику.

Одним із можливих етіопатогенетичних варіантів розвитку яєчничкової недостатності є аутоімунне ураження тканини яєчників [10]. Дослідивши концентрації АОА у крові обстежуваних жінок, статистично значущих відмінностей між групами і підгрупами основної групи не виявлено. У всіх жінок основної групи рівень антиоваріальних антитіл був у межах референтних значень (0–10 ОД/мл). Інтегральний аналіз міжсистемних взаємовідносин між АОА і гормонами яєчника не виявив кореляційної залежності. Це дозволило виключити аутоімунну агресію у генезі порушень функції яєчників у репродуктивному віці.

ВИСНОВКИ

1. У жінок репродуктивного віку, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період, встановлена нормогонадотропна функція гіпофіза.

2. Гормональна функція яєчників характеризувалась достовірним зниженням концентрації прогестерону в стадії розквіту жовтого тіла у жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі, що вважалось предиктором зниження ефективності процесу імплантації.

3. Концентрація естрадіолу у фолікулінову фазу достовірно нижча у жінок з пізнім віком менархе, що мало значення у формуванні жовтого тіла.

4. У жінок з пубертатними кровотечами показники ЛГ/ФСГ достовірно не відрізнялись від групи контролю, що можна вважати предиктором нормального розвитку фолікула і настання овуляції.

5. Концентрація інтерлейкінів у крові не мала статистично значущих відмінностей між обстежуваними групами жінок, але виявлені кореляційні залежності з показниками

естрадіолу і прогестерону свідчать про їхню участь у процесах фолікулогенезу в яєчнику і формуванні жовтого тіла.

6. Концентрація антиоваріальних антитіл у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період, не мала статистично значущих відмінностей від аналогічних показників у жінок з правильним ритмом менструацій у пубертатному віці, що виключає аутоімунну причину у розвитку овуляторної дисфункції у репродуктивному віці.

7. Оваріальний резерв у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатному віці, зберігається.

Сведения об авторе

Ковалишин Ореся Анатольевна – Кафедра акушерства, гинекології і перинатології Национальної медичнської академії послєдипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. E-mail: *pror-first@nmapo.edu.ua*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Левенець СО, Начьотова ТА, Новохатська СВ, Удовікова НО та ін. 2016. Діагностика і профілактика олігоменореї та вторинної аменореї у дівчат-підлітків: методичні рекомендації. Харків: ДУ Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України, 28.
2. Левенець СО, Перевозчиков ВВ, Верхошанова ОГ, Мальцева ОІ, Носарь ЄА. 2013. Соціальні й медико-біологічні чинники ризику порушень функції статеві системи в дівчаток. Український журнал дитячої ендокринології. 2:47-8.
3. Spanel-Borowski K. 2011. Ovulation as danger signaling event of innate immunity. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 333(1):1-7.
4. Луценко ОІ. 2016. Особливості гормонального статусу жінок та його вплив на організм. Молодий вчений. 8(35):139-43.
5. Smolikova K, Mlynarcikova A, Scsukova S. 2012. Role of interleukins in the regulation of ovarian functions. *Endocrine regulations*. 46(4): 237-53.
6. Настюк МВ, Цисар ЮВ. 2019. Оцінка цитокінового статусу як критерій ефективності лікування пубертатних менорагій у дівчат-підлітків. Медичний форум, 18(18):22-4.
7. Murayama C et al. 2010. Effect of VEGF (vascular endothelial growth factor) on expression of IL-8 (interleukin-8), IL-1beta and their receptors in bovine theca cells. *Cell Biology International*. 34(5):531-6.
8. Бачинська ІВ. 2016. Становлення менструальної функції та гормональний гемостаз дівчат-підлітків, хворих на аутоімунний тиреодит. Репродуктивна ендокринологія. 5(31):60-4.
9. Гнатко ОП, Чубати АІ, Семенюк ЛЛ. 2016. Вплив соматичної та гінекологічної патології на репродуктивне здоров'я дівчат-підлітків. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 1:52-5.
10. Межинская ИВ и др. 2012. Антитела к гормонам репродуктивной системы как возможный фактор риска неблагоприятного исхода в циклах экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство и гинекология*. 2:41-5.

Стаття постуила в редакцію 17.07.2020

Features of hemodynamics of the mother-placenta-fetus system in the first half of pregnancy after the assisted reproductive technologies application

L.M. Vygivska, I.V. Maidannyk, O.O. Chorna, V.F. Oleshko
Bogomolets National Medical University, Kyiv

Doppler study is one of the main methods for assessing the condition of placental blood circulation and fetal hemodynamics. Doppler blood flow in the uterine arteries demonstrates the broad capabilities of the method for predicting pregnancy complications such as gestosis, fetal development delay, preterm birth, as well as for diagnosing adverse perinatal consequences.

However, there is still no clear opinion about the feasibility of using Doppler as a screening test, as well as about the optimal pregnancy period for this type of study.

The objective: is to study the hemodynamic features in pregnant women after assisted reproductive technologies (ART) application in the dynamics of the first part of pregnancy.

Materials and methods. 299 pregnant women were examined – the main group included 249 women whose pregnancy occurred as a result of ART application. The control group consisted of 50 pregnant women with spontaneous pregnancy and its physiological course. I group – 94 women with tubal-peritoneal factor of infertility, II group – 87 women with endocrine factor of infertility, III group – 68 women whose infertility was caused by the male factor. Doppler ultrasound examination of the uterine arteries, arteries of the umbilical cord and middle cerebral arteries of the fetus were conducted.

Results. It was found that the highest intensity of hemodynamics in the uterine artery basin at 11–12 weeks of gestation was recorded in a group of patients with a physiological course of pregnancy. The systolic-diastolic ratio in the right and left uterine arteries in these patients was 1.9 (1.8–2.7) and 2.1 (1.9–2.6), respectively.

In contrast to women in the control group, pregnant women after ART application analyzed indicators were higher (1.6–1.9 times; $p < 0.0001$). The systolic-diastolic ratio in the right uterine artery in III group was 3.0 (2.4–3.5), I group – 3.3 (3.1–3.4). Similar data were obtained analyzing the curves of blood flow rates in the left uterine artery – 2.9 (2.1–3.5) and 3.0 (2.7–3.6), respectively. The highest peripheral resistance, both in the right (3.6 (3.4–3.7) and left (3.5 (3.2–3.8) uterine arteries, was naturally registered in pregnant women of II group. In 36 (72%) patients with uncomplicated course and successful gestation at 11–12 weeks of pregnancy, blood flow was not recorded in the intervellon space. In the vast majority – 50 (73.5%) pregnant women of I group, two types of blood flow were registered in the intervellar space: pulsating arterial and continuous venous. Only in 18 (26.5%) patients of this group the blood flow in intervellon space was not determined.

As a result of the obtained data analysis, it was found that at 16–17 weeks of gestation, the highest intensity of blood flow in the uterine artery pool was recorded in the control group. Thus, the systolic-diastolic ratio of the right and left uterine arteries in these subjects was 1.6 (1.5–1.8) and 1.8 (1.6–2.0). In pregnant women of the main group, the indicators were significantly higher (1.2–2.0 times; $p < 0.0001$). The systolic-diastolic ratio in the uterine arteries in group III was 2.1 (1.9–2.6); 2.2 (1.9–2.5), in the II group – 3.1 (2.5–3.3); 2.2 (1.9–2.5), in the I group – 2.6 (2.5–3.2); 2.7 (2.5–2.9).

In contrast to the control group, in which the systolic-diastolic ratio in the fetal umbilical artery was 3.4 (3.3–3.5), in III group patients, there was a significantly higher intensity of umbilical blood flow ($S/D - 3.3$ (3.5–3.6), $p = 0.03$). At the same time, fetoplacental hemodynamics in II and I groups patients was characterized by a significant increase in the numerical values of blood flow in the umbilical arteries ($S/D - 4.5$ (4.4–4.7), $p = 0.0001$ and 3.5 (3.5–3.6), $p = 0.03$, respectively). In patients of the control group, the systolic-diastolic ratio of the middle cerebral artery of the fetus at 16–17 weeks of gestation was 3.4 (3.4–3.5), almost completely coinciding with the same indicator in the umbilical artery ($S/D - 3.4$ (3.3–3.5)).

Patients of group III had a higher blood flow intensity, as evidenced by significantly lower (S/D 3.2 (3.1–3.3), compared with the control group (S/D 3.4 (3.4–3.5) absolute values of the systolic-diastolic ratio. An increase in the intensity of blood flow in the fetal medial artery (against the background of increased vascular resistance in the umbilical artery) was also recorded in the group of subjects of group II ($S/D - 2.8$ (2.7–2.9)). High absolute values of systolic-diastolic ratio in the indicated vessel (4.4 (4.3–4.5) were found in the fetuses of the examined group and group, which characterize a significant decrease in the intensity of cerebral blood flow, compared with all the analyzed groups.

Conclusions. Thus, the results of the study allow us to attribute Doppler ultrasound to highly informative research methods that make it possible to predict hemodynamic changes in the mother-placenta-fetus system, depending on the type of infertility, take preventive measures and start correction in time.

Keywords: pregnancy, assisted reproductive technologies, Doppler ultrasound, uterine arteries, systolic-diastolic ratio.

Особливості гемодинаміки системи мати-плацента-плід у першій половині вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій

L.M. Vygivska, I.V. Maidannyk, O.O. Chorna, V.F. Oleshko

Одним з основних методів оцінювання стану плацентарного кровообігу й гемодинаміки плода є доплерометричне дослідження. Доплерометрія кровотоку у маткових артеріях демонструє широкі можливості методу для прогнозування таких ускладнень вагітності, як гестоз, затримка розвитку плода, передчасні пологи, а також для діагностики несприятливих перинатальних наслідків. Однак сьогодні немає однозначної думки як про доцільність використання доплерометрії у якості скринінгового тесту, так і про терміни вагітності, оптимальні для даного виду дослідження.

Мета дослідження: вивчення у динаміці першої половини вагітності особливостей гемодинаміки у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Матеріали та методи. Обстежено 299 вагітних. До основної групи увійшли 249 жінок, вагітність яких настала у результаті застосування ДРТ: I група – 94 жінки з тубо-перитонеальним фактором безплідності, II група – 87 жінок з ендокринним фактором безплідності, III група – 68 жінок, безплідність яких зумовлена чоловічим фактором. Вагітним проведено доплерометричне визначення показників маткових артерій, артерій пуповини та середньомозкових артерій плода. До контрольної групи увійшли 50 жінок зі спонтанним настанням вагітності та її фізіологічним перебігом.

Результаты. Установлено, что наибольшей высокой интенсивности гемодинамики у бассейна маточных артерий в 11–12 тиж гестації реєстрували у групі пацієнток із фізіологічним перебігом вагітності. Показники систоло-діастолічного співвідношення у правій і лівій маткових артеріях у цих пацієнток становили 1,9 (1,8–2,7) і 2,1 (1,9–2,6) відповідно.

На відміну від жінок контрольної групи, у вагітних після використання ДРТ проаналізовані показники були вищими (в 1,6–1,9 рази; $p < 0,0001$). Систоло-діастолічне співвідношення у правій матковій артерії у III групі становило 3,0 (2,4–3,5), у I групі – 3,3 (3,1–3,4). Аналогічні дані були отримані під час аналізу кривих швидкостей кровотоку у лівій матковій артерії – 2,9 (2,1–3,5) і 3,0 (2,7–3,6) відповідно. Найбільш високий периферійний опір як у правій (3,6 (3,4–3,7), так і в лівій (3,5 (3,2–3,8) маткових артеріях закономірно реєстрували у вагітних II групи. У 36 (72%) пацієнток з неускладненим перебігом і успішним результатом гестації в 11–12 тиж вагітності в інтервельозному просторі кровотоків не реєстрували. У переважній більшості – 50 (73,5%) – вагітних I групи фіксували два типи кровотоку у міжворосинчастому просторі: пульсний артеріоподібний і безперервний венозоподібний. Лише у 18 (26,5%) пацієнток цієї групи кровотоків в інтервельозному просторі не визначали. У результаті аналізу отриманих даних встановлено, що у 16–17 тиж гестації найбільш високу інтенсивність кровотоку у басейні маткових артерій реєстрували у контрольній групі. Так, показники систоло-діастолічного співвідношення правої й лівої маткових артерій у цих обстежуваних становили 1,6 (1,5–1,8) і 1,8 (1,6–2,0). У вагітних основної групи показники були вірогідно вищі (в 1,2–2,0 рази; $p < 0,0001$). Систоло-діастолічне співвідношення у маткових артеріях у III групі становило 2,1 (1,9–2,6); 2,2 (1,9–2,5), у II групі – 3,1 (2,5–3,3); 2,2 (1,9–2,5), у I групі – 2,6 (2,5–3,2); 2,7 (2,5–2,9).

На відміну від обстежуваних контрольної групи, у яких систоло-діастолічне співвідношення в артеріях пуповини плода становило 3,4 (3,3–3,5), у пацієнток III групи відзначали вірогідно більш високу інтенсивність пуповинного кровотоку ($S/D = 3,3$ (3,5–3,6); $p = 0,03$). У той самий час, фетоплацентарна гемодинаміка у пацієнток II і I груп характеризувалась достовірним збільшенням чисельних значень показників кровотоку в артеріях пуповини ($S/D = 4,5$ (4,4–4,7); $p = 0,0001$ і 3,5 (3,5–3,6); $p = 0,03$ відповідно). У пацієнток контрольної групи систоло-діастолічне співвідношення у середній мозковій артерії плода у 16–17 тиж гестації становило 3,4 (3,4–3,5), практично повністю збігаючись із аналогічним показником в артерії пуповини ($S/D = 3,4$ (3,3–3,5).

У пацієнток III групи відзначена вища інтенсивність кровотоку, про що свідчили вірогідно нижчі (S/D 3,2 (3,1–3,3) порівняно з контрольною групою (S/D 3,4 (3,4–3,5) абсолютні значення систоло-діастолічного співвідношення. Підвищення інтенсивності кровотоку у середньомозковій артерії плода (на тлі підвищення судинного опору в артерії пуповини) реєстрували й в обстежуваних II групи ($S/D = 2,8$ (2,7–2,9).

У плодів обстежених з I групи виявлені найвищі абсолютні значення систоло-діастолічного співвідношення у зазначеній судині – 4,4 (4,3–4,5), що характеризують істотне зниження інтенсивності церебрального кровотоку порівняно з усіма аналізованими групами.

Заключення. Отже, результати дослідження дозволяють віднести доплерометрію до високоінформативних методів дослідження, що дають можливість передбачити гемодинамічні зміни системи мати–плацента–плід залежно від виду безплідності, провести профілактичні заходи та вчасно розпочати корекцію.

Ключові слова: вагітність, допоміжні репродуктивні технології, доплерометрія, маткові артерії, систоло-діастолічне співвідношення.

Особенности гемодинамики системы мать–плацента–плод в первой половине беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий Л.М. Выговская, И.В. Майданник, Е.А. Чорная, В.Ф. Олешко

Одним из основных методов оценки состояния плацентарного кровообращения и гемодинамики плода является доплерометрическое исследование. Допплерометрия кровотока в маточных артериях демонстрирует широкие возможности метода для прогнозирования таких осложнений беременности, как гестоз, задержка развития плода, преждевременные роды, а также для диагностики неблагоприятных перинатальных последствий. Однако до сих пор нет однозначного мнения как о целесообразности использования доплерометрии в качестве скринингового теста, так и о сроках беременности, оптимальных для данного вида исследования.

Цель исследования: изучение в динамике первой половины беременности особенностей гемодинамики у беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материалы и методы. Обследовано 299 беременных. В основную группу вошли 249 женщин, беременность которых наступила в результате применения ВРТ: I группа – 94 женщины с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, II группа – 87 женщин с эндокринным фактором бесплодия, III группа – 68 женщин, бесплодие которых обусловлено мужским фактором. Беременным проведено доплерометрическое определение показателей маточных артерий, артерий пуповины и среднемозговых артерий плода. В контрольную группу вошли 50 беременных со спонтанным наступлением беременности и ее физиологическим течением.

Результаты. Установлено, что наиболее высокая интенсивность гемодинамики в бассейне маточных артерий в 11–12 нед гестації регистрировали в группе пациенток с физиологическим течением беременности. Показатели систоло-диастолического соотношения в правой и левой маточных артериях у этих пациенток составили 1,9 (1,8–2,7) и 2,1 (1,9–2,6) соответственно.

В отличие от женщин контрольной группы, у беременных после использования ВРТ проанализированные показатели были выше (в 1,6–1,9 раз; $p < 0,0001$). Систоло-диастолическое соотношение в правой маточной артерии в III группе составило 3,0 (2,4–3,5), в I группе – 3,3 (3,1–3,4). Аналогичные данные были получены при анализе кривых скоростей кровотока в левой маточной артерии – 2,9 (2,1–3,5) и 3,0 (2,7–3,6) соответственно. Наиболее высокое периферическое сопротивление как в правой (3,6 (3,4–3,7), так и в левой (3,5 (3,2–3,8) маточных артериях закономерно регистрировали у беременных II группы.

У 36 (72%) пациенток с неосложненным течением и успешным результатом гестації в 11–12 нед беременности в интервельозном пространстве кровоток не регистрировали. У подавляющего большинства – 50 (73,5%) – беременных I группы фиксировали два типа кровотока в межворосинчатом пространстве: пульсирующий артериоподобный и непрерывный венозоподобный. У 18 (26,5%) пациенток этой группы кровоток в интервельозном пространстве не определяли.

В результате анализа полученных данных установлено, что в 16–17 нед гестації наиболее высокую интенсивность кровотока в бассейне маточных артерий регистрировали в контрольной группе. Так, показатели систоло-диастолического соотношения правой и левой маточных артерий у этих обследуемых составили 1,6 (1,5–1,8) и 1,8 (1,6–2,0) соответственно. У беременных основной группы показатели были достоверно выше (в 1,2–2,0 раз; $p < 0,0001$). Систоло-диастолическое соотношение в маточных артериях в III группе составило 2,1 (1,9–2,6); 2,2 (1,9–2,5), во II группе – 3,1 (2,5–3,3); 2,2 (1,9–2,5), в I группе – 2,6 (2,5–3,2); 2,7 (2,5–2,9).

В отличие от обследуемых контрольной группы, у которых систоло-диастолическое соотношение в артерии пуповины плода составило 3,4 (3,3–3,5), у пациенток III группы отмечали достоверно более высокую интенсивность пуповинного кровотока ($S/D = 3,3$ (3,5–3,6); $p = 0,03$). В то же время фетоплацентарная гемодинамика у пациенток II и I групп характеризовалась достоверным увеличением численных значений показателей кровотока в артериях пуповины ($S/D = 4,5$ (4,4–4,7); $p = 0,0001$ и 3,5 (3,5–3,6); $p = 0,03$ соответственно). У пациенток контрольной группы систоло-диастолическое соотношение в средней мозговой артерии плода в 16–17 нед гестації составило 3,4 (3,4–3,5), практически полностью совпадая с аналогичным показателем в артерии пуповины ($S/D = 3,4$ (3,3–3,5).

У пациенток III группы отмечена более высокая интенсивность кровотока, о чем свидетельствовали достоверно более низкие ($S/D = 3,2$ (3,1–3,3) по сравнению с контрольной группой ($S/D = 3,4$ (3,4–3,5) абсолютные значения систоло-диастолического соотношения. Повышение интенсивности кровотока в среднемозговой артерии плода (на фоне повышения сосудистого сопротивления в артерии пуповины) регистрировали и у обследуемых II группы ($S/D = 2,8$ (2,7–2,9).

У плодов обследованных из I группы выявлены высокие абсолютные значения систоло-диастолического соотношения в указанном сосуде – 4,4 (4,3–4,5), что характеризуют существенное снижение интенсивности церебрального кровотока по сравнению со всеми анализируемыми группами.

Заключение. Таким образом, результаты исследования позволяют отнести доплерографию к высокоинформативным методам исследования, предоставляющих возможность предсказать гемодинамические изменения системы мать–плацента–плод в зависимости от вида бесплодия, провести профилактические меры и вовремя начать коррекцию.

Ключевые слова: беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, доплерография, маточные артерии, систоло-диастолическое соотношение.

As of this date, a Doppler ultrasound is the main method for assessment of placental circulation and fetal hemodynamics [1, 2].

The powerful capabilities of this method to predict such complications of pregnancy like preeclampsia, delayed fetal growth, premature birth and adverse perinatal consequences, are demonstrated in most studies on Doppler blood flow measurement in uterine arteries [2, 5, 6]. However, there is still no consensus on whether to use Doppler as a screening test or just for pregnancy term determination [3]. In addition, there is no unified judgment on the criteria that characterize the pathological type of blood flow velocity curves in early pregnancy [3, 5].

The mechanism that ensures the constancy of uteroplacental blood flow during pregnancy progression is based on a decrease in placental resistance to blood flow. During the pregnancy term, about 100 spiral arteries connect the maternal blood circulation with the placental vascular pool that forms the intervillous space. These vessels undergo important physiological changes that are necessary for a 10-fold increase in blood circulation, providing the metabolic needs of the placentofetal complex [2, 4]. During the first trimester of gestation, the first wave of endovascular trophoblast invasion in the walls of the decidual spiral arteries occurs and ends at the level of junction of the decidua basalis and myometrium at 15 weeks of pregnancy. During the second trimester of pregnancy, a second wave of trophoblast invasion in the muscle layer of the spiral arteries before interacting with the end sections of the radial arteries occurs. During this process the muscle-elastic elements of spiral artery walls are replaced with a mixture of fibrinoid and connective tissue that forms fibrinoid wall necrosis. As a result of this unique process, the shell of the spiral arteries is completely devoid of non-striated muscle elements and becomes insensitive to the action of various hypertensors. This replacement of small spiral arteries with larger vascular channels will transform the uteroplacental blood circulation from a highly resistant to a low-resistant vascular system. The described changes are a necessary feature of the physiological development of pregnancy [2, 5]. Violation in the processes of trophoblast invasion leads to high blood flow resistance in the uteroplacental system and pathogenetically determines the complicated course of gestation [2, 4, 5].

The objective: is to study the hemodynamic features in pregnant women after assisted reproductive technologies (ART) application in the dynamics of the first part of the pregnancy.

MATERIALS AND METHODS

A comparative analysis of blood flow indexes in the uterine arteries in patients whose pregnancy occurred as a result of the ART application and women with a physiological course of pregnancy in the first half of pregnancy was conducted. One of the mandatory rules for studying uteroplacental hemodynamics is to evaluate the curves of blood flow rates in both uterine arteries, which is due to the fact that in the complicated course of gestation, blood flow disorders in most cases appear only in one of the uterine arteries [2].

In the dynamics of the prospective study, 299 pregnant women were comprehensively examined. They were divided as follows: the main group included 249 women whose pregnancy occurred as a result of the ART application, and the control group - 50 pregnant women with spontaneous pregnancy and its physi-

ological course, who were registered for pregnancy in the period of 6-8 weeks.

Women of the main group, who became pregnant as a result of ART application, were divided into three groups, depending on the factor that caused infertility. The I group included 94 women with tubal-peritoneal factor of infertility, the II group was formed by 87 women with endocrine factor of infertility, the III group included 68 women whose infertility is caused by the male factor. Pregnant women in the study groups were representative by age, marital and social status and place of residence, which allowed to judge further about the differences caused by the etiological factors of infertility.

The pregnant women of the examined groups underwent standard clinical and laboratory tests, which included general blood and urine analysis, as well as Doppler ultrasound measurements in the uterine arteries, umbilical cord arteries and middle cerebral arteries of the fetus. The examination was conducted on Toshiba, Xario 100, Ultrasound system in the first part of pregnancy.

RESULTS OF THE RESEARCH AND DISCUSSION

As follows of the analysis of the obtained data, it was found that the highest intensity of hemodynamics in the uterine artery pool at 11–12 weeks of gestation was recorded in the group of patients with a physiological course of pregnancy. Thus, the systolic-diastolic ratio in the right and left uterine arteries in these patients was 1.9 (1.8–2.7) and 2.1 (1.9–2.6) respectively.

The analyzed indicators in pregnant women with ART application were significantly higher (1.6–1.9 times; $p < 0.0001$) than in women with uncomplicated course of pregnancy (Control group). The systolic-diastolic ratio in the right uterine artery in the III group was 3.0 (2.4–3.5) and in the I group – 3.3 (3.1–3.4). Similar data were obtained when analyzing the curves of blood flow rates in the left uterine artery-2.9 (2.1–3.5) and 3.0 (2.7–3.6), respectively.

The highest peripheral resistance, both in the right (3,6 (3,4–3,7)) and left (3,5 (3,2–3,8)) uterine arteries, was naturally registered in pregnant women of the II group.

The main morphological substrate of pathological curves of blood flow rates in the uterine arteries is the absence or incomplete invasion of the trophoblast in the spiral arteries, which leads to increased resistance in the uteroplacental pool and, obviously, determines the different nature of changes in the hemodynamics of the intervillous space.

The interstitial space of the placenta in the form of cavities labyrinth was first described by William et John Hunter in the XIX century, but there is still disagreement about the circulation of maternal blood in it.

Author's research allowed establishing that in the vast majority of 36 (72%) patients with uncomplicated course and a favorable gestational outcome at 11–12 weeks of pregnancy the blood flow in the intervillous space was not registered. The continuous venous blood flow during color Doppler mapping was revealed in less than the third part of the patients – 14 (28%). None of the pregnant women in this group didn't have the arteriotony pulsating blood flow. The obtained data allowed to conclude that the physiological course of gestation is most characterized by the lack

of registration of blood flow in the interstitial space in the first trimester of pregnancy.

Comparison of the obtained data with the evaluation of the blood flow velocity curves in the uterine arteries allowed to identify some of them. In the absence of blood flow in the intervellon space, the absolute values of the systolic-diastolic ratio in the right and left uterine arteries were significantly lower – 1.8 (1.7–1.9) and 2.0 (1.8–2.2) respectively, than in cases with venous blood flow – 2.6 (2.4–2.9) and 2.9 (2.7–2.9), respectively.

The data obtained are aligned with the views of various researchers on the process of hemocirculation formation in the interstitial space, despite their inconsistency.

For instance, E.C. Kingdom, P. Kaufmann (1999), J. Aplin, (2000) deny the presence of blood flow in the intervellon space in the first trimester of the physiological pregnancy, based on the fact that due to early endovascular invasion, cytotrophoblast cells completely obliterate the lumen of spiral arteries, forming cytotrophoblastic plugs, which are a kind of barrier (cell filter) that prevent the mother's blood from entering the interstitial space.

In contrast, the vast majority – 50 (73.5%) in pregnant women of I group two types of blood flow in the intervellon space was registered: pulsating arterial and continuous venous. Only in 18 (26.5%) patients of this group the blood flow in intervellon space was not determined. It is necessary to pay attention to the fact that it was in the latter that the intensity of blood flow in the uterine arteries was as close as possible to the indicators of patients with favorable pregnancy outcomes (the values of the systolic-diastolic ratio in the right and left uterine arteries, respectively, were 2.0 (1.9–2.6) and 2.1 (2.1–2.3)). It is interesting that these subjects had a late manifestation (31–32 weeks) of fetal growth retardation.

In contrast, the systolic-diastolic ratio in the right and left uterine arteries was significantly higher in patients with a pulsating arterial type of blood flow in the intervellon space – 3.2 (2.9–3.4) and 3.3 (2.7–3.6), respectively. Approximately the same data were obtained recording continuous venous blood flow (systolic-diastolic ratio in the right and left uterine arteries was 3.3 (2.7–3.5) and 3.3 (2.9–3.6), respectively).

The pulsating arterial wave of blood flow velocity curves corresponds to the «fountain» release of blood from the lumen of spiral arteries, in our opinion, indicates incomplete gestational restructuring and preservation of non-striated muscle fibers in the walls of these vessels. However, continuous venous profile of the Doppler signals from blood flow, drains scattered in decidual shell venous holes, obviously, is one of the first mechanisms to compensate for the hemodynamic blood flow in the functional subsystem of the system «mother–placenta–fetus».

Arteriole and venous types of blood flow were registered in the interstitial space of the overwhelming majority (69 (79.3%) of in II group patients, as well as in the I one. In the remaining 18 (20.7%) subjects of this group, there was no blood flow in the intervellon space. In I group of patients, the fundamental difference from the latter was that in all analyzed cases, the absolute values of the systolic-diastolic ratio in the right and left uterine arteries exceeded 3.3, which indicates a high peripheral resistance in the utero-placental pool.

Physiological restriction of the incoming volume and pressure of maternal blood is essential for the normal development of pregnancy. It can be assumed that during the physiological course of gestation, «plugs» of trophoblastic cells in the spiral arteries prevent the mother's blood from entering the interstitial space, protecting the chorion villi from high blood pressure in the uterine artery pool. An increase in blood pressure in the intervellon space, as a result of high peripheral resistance in the uterine vessels, can significantly disrupt the connection of the chorion with the uterine wall and lead to its ischemia and exfoliation.

In our opinion, the state of hemodynamic processes occurring in the intervellon space in III group pregnant women is of extreme interest. The vast majority of patients in this group, 80 (85.1%), had no blood flow in the interstitial space, and only 14 (14.9%) of the examined patients had a pulsating arterioid type of blood flow. In contrast to I group pregnant women, in II group patients, the absence of blood flow in the intervillous space was accompanied by significantly high absolute values of the systolic-diastolic ratio in the right and left uterine arteries – 3.3 (3.2–3.5) and 3.0 (2.8–3.6), respectively.

The mechanisms of regulation of blood flow in the interstitial space are still the subject of research. A. Karimu and G. Burton (1993) believed that blood pressure in the vascular villi network plays a role in regulating both their total volume and location in the interstitial space. With increasing blood pressure in the fetoplacental pool (for example, with the development of hypoxia), the total functional surface area of the villi and the distance between them expands, which increases the possibility of gas exchange.

As a result of the obtained data analysis, it was found that, both at 11–12 and 16–17 weeks of gestation, the highest intensity of blood flow in the uterine artery pool was recorded in the group of patients with a physiological course of pregnancy. Thus, the systolic-diastolic ratio of the right and left uterine arteries in these subjects was 1.6 (1.5–1.8) and 1.8 (1.6–2.0), respectively. Our own research confirms the opinion of most authors that the maximum reduction in uterine artery resistance, which is characteristic of pregnancy with a physiological course, occurs exactly before 16 weeks [2, 3]. This means the completion of morphological changes in the spiral arteries and the final formation of low-resistant blood flow in the uterine artery basin.

In pregnant women after ART application, the analyzed indicators were significantly higher (1.2–2.0 times; $p < 0.0001$). The systolic-diastolic ratio in the right uterine artery in the III group was 2.1 (1.9–2.6), in the II group – 3.1 (2.5–3.3), in the I group – 2.6 (2.5–3.2). Similar data were obtained during the analysis of the curves of blood flow rates in the left uterine artery (2.2 (1.9–2.5); 3.2 (2.6–3.4); 2.7 (2.5–2.9) respectively). The obtained data illustrate the inferiority of the second wave of trophoblast invasion, which is completed by this gestation period.

In contrast to the control group, in which the systolic-diastolic ratio in the fetal umbilical artery was 3.4 (3.3–3.5), III group patients, despite slight differences in absolute values, had significantly higher intensity of umbilical blood flow ($S/D - 3.3$ (3.5–3.6); $p = 0.03$).

At the same time, fetoplacental hemodynamics in patients of I and II groups were characterized by a significant increase of numerical values of indicators of blood flow in the umbilical artery ($S/D - 4.5$ (4.4–4.7); $p = 0.0001$ and 3.5 (3.5–3.6); $p = 0.03$, respectively), indicating increased peripheral vascular resistance of fetal part of the placenta, morphological substrate of which is the reduction of vascularization and microvascular lesions of terminal villi.

Certain features were also revealed in the study of blood flow indicators in the fetal midbrain artery. Based on the research of Orlov (2006), first identified and explained the existence of the 5 periods in the prenatal development of the fetus, each of which manifests a certain ratio of Doppler as uterine and fetal vessels [2], the investigated period of gestation (weeks 16–17) identified by the author as the initial stage of starting the physiological hypoxemia, characterized by a low level of oxygen in interstitial space and impressive stability (almost identical to the performance of systolic-diastolic ratio in umbilical artery, aorta and mid-cerebral artery of the fetus) blood flow in the main fetal vessels during the physiological course of gestation. In our study, in control group patients, the systolic-diastolic ratio of the fetal middle cerebral artery at 16–17 weeks of gestation was 3.4 (3.4–3.5), almost completely coinciding with the same indicator in the umbilical artery ($S/D - 3.4$ (3.3–3.5)).

Thus, patients of III group had a higher intensity of blood flow in the indicated vessel, as evidenced by significantly lower (S/D 3.2 (3.1–3.3), compared with control group (S/D 3.4 (3.4–3.5) absolute values of the systolic-diastolic ratio. An increase in the intensity of blood flow in the fetal medial artery (against the background of increased vascular resistance in the umbilical artery) was also recorded in the II group (S/D – 2.8 (2.7–2.9).

The occurrence of early centralization of fetal blood circulation with hyperperfusion of intracranial structures that develop in a situation of utero-placental hemodynamics deficiency is another compensation mechanism in the hemodynamic subsystem of the functional system «mother–placenta–fetus».

On the contrary, the fetuses examined from I group showed higher peripheral resistance in the middle cerebral artery of the fetus (as well as in the umbilical artery). It should be noted that this category of subjects recorded the highest absolute values of the systolic-diastolic ratio in the specified vessel – 4.4 (4.3–4.5), which characterize a significant decrease in the intensity of cerebral blood flow, compared with all the analyzed groups.

The study of hemodynamic features in the fetoplacental complex at 20–22 weeks of gestation also revealed a number of patterns.

Thus, in control group patients, against the background of stable hemodynamic parameters in the uterine arteries (almost identical to similar indicators at 16–17 weeks), there was a further increase in the intensity of blood flow in the umbilical artery (S/D-3.1 (2.6–3.4) and an increase in peripheral vascular resistance in the middle cerebral artery of the fetus (S/D – 4.1 (3.6–4.4).

Special attention deserves the fact that I groups fetuses again as in 16–17 weeks of gestation, the highest absolute values of systolo-diastolic ratio in umbilical artery (3,6 (3,4–3,7) and middle cerebral artery of the fetus (4,6 (4,5–4,8) were observed. Those indicate the absence of a compensatory mechanism which ensures an adequate cerebral hemodynamics.

CONCLUSIONS

Thus, the results of the study allow us to attribute Doppler ultrasound to highly informative research methods that make it possible to predict hemodynamic changes in the mother-placenta-fetus system, depending on the type of infertility, conduct preventive measures and proper correction in time.

Сведения об авторах

Выговская Лилия Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василя Кучера, 7. E-mail: ag3nmu@gmail.com

ORCID ID 0000-0001-8939-2239

Майданик Игорь Витальевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василя Кучера, 7

ORCID ID 0000-0003-0849-0406

Чорная Елена Александровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 02125, г. Киев, ул. Петра Запорожца, 26а

ORCID ID 0000-0002-9137-5056

Олешко Виктор Федорович – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василя Кучера, 7

ORCID ID 0000-0003-2493-2892

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бенюк В.А., Винярский Я.М., Гончаренко В.Н. (2013). Внутриматочная патология. Киев, Библиотека «Здоровье Украины». 6 (42): 206.
2. Орлов В.И., Орлов А.В., Авруцкая В.В., Заманская Т.А. (2007). Механизмы формирования перинатальной патологии и заболеваемости взрослых. Казан. мед. журнал. 88 (2): 117-121.
3. Lavjushva T.M. (2016). Comparative analysis of the results of Doppler study of blood flow in the «mother–placenta–fetus» system and delivery outcomes in underage women of optimal reproductive age. Reproductive zdorov'e detej i porodstkov. 3: 74-79.
4. Медведев М.В., Алтынник Н.А. (2008). Основы ультразвукового скрининга в 11–14 недель беременности. – М.: Пеал Тайм. 88.
5. Bansal S. (2016). Doppler changes as the earliest parameter in fetal surveillance to detect fetal compromise in intrauterine growth-restricted fetus. Srp Arh Celok Lek. 144 (1-2): 69-73.
6. Komacki J., Skrzypczak J. (2015). The use of Doppler in the second half of pregnancy. Ginekol. Pol. 86 (8): 626-630.

Статья поступила в редакцию 22.09.2020

Клініко-статистичний аналіз акушерських і перинатальних ускладнень при одноплідній та багатоплідній вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій

Т.Г. Романенко¹, О.М. Суліменко¹, С.О. Овчаренко²

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

²ТОВ «Пологовий будинок «Лелека», м. Київ

Мета дослідження: проведення порівняльного клініко-статистичного аналізу акушерських та перинатальних ускладнень при одноплідній та багатоплідній вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) згідно з даними архівних документів (карта спостереження вагітності та історія пологів) та виявлення особливостей перебування багатоплідної вагітності.

Матеріали та методи. За період з 2017 до 2019 року у ТОВ «Пологовий будинок «Лелека» розроджено 522 жінки після ДРТ, з них 331 жінку спостерігали у жіночій консультації пологового будинку «Лелека». З одноплідною вагітністю народили 445 жінок, з багатоплідною вагітністю – 77.

Проведений клініко-статистичний аналіз 150 історій вагітності та пологів. Усі вагітні були розподілені на дві групи: I група – 75 жінок з одноплідною вагітністю після застосування ДРТ; II група – 75 жінок з багатоплідною вагітністю після застосування ДРТ. Критерієм відбору для порівняльного клініко-статистичного аналізу стали жінки, вагітність яких настала внаслідок застосування ДРТ, а саме – методом екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) з використанням п'ятиденних криоємбріонів.

Математичні методи дослідження були застосовані згідно з рекомендаціями О.П. Мінцера (2013). Достовірність відмін пар середніх обчислювали за допомогою критеріїв Стюдента та Фішера. Графіки оформлювали за допомогою програми «Microsoft Excel».

Результати. Ускладненнями гестації у ранньому терміні при багатоплідній вагітності були: анемія (47,8% проти 22,9% при одноплідній вагітності; $p < 0,01$), плацентарна дисфункція (43,3% проти 22,9%; $p < 0,01$), загроза переривання вагітності (41,8% проти 28,6%; $p < 0,01$). Ускладнення другої половини вагітності: прееклампсія (52,7% проти 20,6%; $p < 0,01$), затримка росту плода – ЗРП (20,0% проти 7,4%; $p < 0,01$), гестаційна анемія (76,4% проти 32,4%; $p < 0,01$), плацентарна дисфункція (47,3% проти 22,1%; $p < 0,05$). Ускладненнями під час пологів у жінок з багатоплідною вагітністю були: передчасний розрив плодових оболонок (30,9% проти 10,3%; $p < 0,05$), аномалії пологової діяльності (16,4% проти 5,9%; $p > 0,05$), дистрес плода (29,1% проти 14,7%; $p < 0,05$), передчасне відшарування плаценти (3,6% проти відсутності цього показника у I групі).

У пацієнток II групи з багатоплідною вагітністю у 3,7 рази частіше вагітність закінчувалася передчасно порівняно з одноплідною (21,8% проти 5,9%; $p < 0,05$). Превалували ранні передчасні пологи, з яких розродження – 22–28 тиж проведено у 3,6% випадків, у 28–32 тиж – у 7,3% і у 32–34 тиж – у 6,4% випадків. Зафіксоване достовірне підвищення частоти – 32,7% абдомінального розродження при багатоплідній вагітності проти 11,8% у пацієнток з вагітністю одним плодом ($p < 0,01$). Структура показань у пацієнток II групи була наступною: тяжка прееклампсія – 27,8%, розвиток ЗРП та дистрес плода – по 11,1% відповідно, передчасне відшарування плаценти – 16,7%, поодинокі показання (тазове передлежання плода, поперечне чи косе положення плода, клінічно вузький таз, аномалії пологової діяльності, рубець на матці) – 33,3%.

Достовірне підвищення сумарної частоти асфіксії новонароджених різного ступеня тяжкості (35,0% проти 5,9%; $p < 0,05$) і затримки розвитку плода (27,3% проти 11,8%; $p < 0,01$) реєстрували при багатоплідній вагітності.

Висновки. Багатоплідна вагітність є високим фактором ризику розвитку гестаційної анемії, прееклампсії, плацентарної дисфункції, ранньої затримки розвитку плода та дистресу плода під час гестації та пологів. Це зумовлює високий рівень абдомінального розродження. Тому подальші наукові дослідження з метою прогнозування та профілактики акушерських та перинатальних ускладнень при багатоплідній вагітності після застосування ДРТ є актуальними на сьогодні.

Ключові слова: акушерські та перинатальні ускладнення вагітності, багатоплідна вагітність, допоміжні репродуктивні технології.

Clinical and statistical analysis of obstetrics and perinatal complications in singleton and multiple pregnancy after assisted reproductive technology

T.G. Romanenko, O.M. Sulimenko, S.O. Ovcharenko

The objective: conduct a comparative clinical and statistical analysis of obstetric and perinatal complications in singleton and multiple pregnancies after assisted reproductive technologies (ART) according to archival documents (pregnancy observation data and birth history) and identify features of multiple pregnancy.

Materials and methods. During the period 2017–2019, 522 women gave birth in maternity hospital «Leleka» after assisted reproductive technologies, 331 women were observed in the maternity hospital «Leleka». 445 women gave birth with a singleton pregnancy and 77 with a multiple pregnancy.

A clinical and statistical analysis of 150 pregnancy and childbirth histories was performed. All pregnant women were divided into two groups: Group I – 75 pregnant women with singleton pregnancies after ART; Group II – 75 pregnant women with multiple pregnancies after ART. The selection criteria for comparative clinical and statistical analysis were women whose pregnancies occurred as a result of ART, namely by in vitro fertilization (IVF) using five-day frozen embryos.

Mathematical research methods were performed in accordance with the recommendations of O.P. Minzer (2013). The reliability of the cancellation of the mean pairs was calculated using the Student's and Fisher's criteria. Graphs were designed using the program «Microsoft Excel».

Results. Complications of early pregnancy in multiple pregnancies were: anemia (47.8% vs. 22.9%; $p < 0.01$), placental dysfunction (43.3% vs. 22.9%; $p < 0.01$), the threat of abortion (41.8% vs. 28.6%; $p < 0.01$). Complications of the second half of pregnancy: preeclampsia (52.7% vs. 20.6%; $p < 0.01$), fetal growth retardation (20.0% vs. 7.4%; $p < 0.01$), gestational anemia (76.4% vs. 32.4%; $p < 0.01$), placental dysfunction (47.3% vs. 22.1%; $p < 0.05$). Complications in childbirth in women with multiple pregnancies were as follows: premature rupture of membranes (30.9% vs. 10.3%;

$p < 0.05$), anomalies of labor activity (16.4% vs. 5.9%; $p > 0.05$), fetal distress (29.1% vs. 14.7%; $p < 0.05$), premature placental abruption (3.6% vs. the absence of this indicator in group I).

In patients of group II with multiple pregnancies 3.7 times more often the pregnancy ended prematurely compared with singleton (21.8% vs. 5.9%; $p < 0.05$). Early preterm births predominated, of which births occurred in 3.6% of cases at 22–28 weeks, 7.3% at 28–32 weeks, and 6.4% at 32–34 weeks. Significant increase in the frequency of 32.7% of abdominal births in multiple pregnancies against 11.8% of patients in pregnancy with a single fetus ($p < 0.01$). The structure of indications in patients of group II was as follows: severe preeclampsia 27.8%, development of fetal growth retardation and fetal distress of 11.1%, respectively, premature placental abruption 16.7%, the following single indications (pelvic presentation of the fetus, transverse or oblique position of the fetus, clinically narrow pelvis, abnormalities of labor, scar on the uterus) – 33.3%.

Significant increase in the total frequency of neonatal asphyxia of varying severity in multiple pregnancies (35.0% vs. 5.9%; $p < 0.05$), fetal growth retardation (27.3% vs. 11.8%; $p < 0.01$).

Conclusions. Multiple pregnancies are a high risk factor for gestational anemia, preeclampsia, placental dysfunction, early fetal growth retardation, and fetal distress during pregnancy and childbirth. This causes a high level of abdominal delivery. Therefore, further research to predict and prevent obstetric and perinatal complications in multiple pregnancies after ART is relevant today.

Keywords: *obstetric and perinatal complications of pregnancy, multiple pregnancy, assisted reproductive technologies.*

Клинико-статистический анализ акушерских и перинатальных осложнений при одноплодной и многоплодной беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий Т.Г. Романенко, А.Н. Сулименко, С.А. Овчаренко

Цель исследования: проведение сравнительного клинико-статистического анализа акушерских и перинатальных осложнений при одноплодной и многоплодной беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) по данным архивных документов (карта наблюдения беременности и история родов) и выявление особенностей течения многоплодной беременности.

Материалы и методы. За период с 2017 по 2019 год в родильном доме «Лелека» родоразрешены 522 женщины после применения ВРТ, из них 331 женщина наблюдалась в женской консультации роддома «Лелека». С одноплодной беременностью родили 445 женщин, с многоплодной беременностью – 77.

Проведен клинико-статистический анализ 150 историй беременности и родов. Все беременные были разделены на две группы: I группа – 75 женщин с одноплодной беременностью после применения ВРТ; II группа – 75 женщин с многоплодной беременностью после применения ВРТ. Критерием отбора для сравнительного клинико-статистического анализа стали женщины, беременность которых наступила вследствие применения ВРТ, а именно – методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с использованием пятидневных криоэмбрионов.

Математические методы исследования были применены в соответствии с рекомендациями А.П. Минцера (2013). Достоверность отмены пар средних исчисляла с помощью критериев Стьюдента и Фишера. Графики оформляли с помощью программы «Microsoft Excel».

Результаты. Осложнениями гестации в раннем сроке при многоплодной беременности были: анемия (47,8% против 22,9% при одноплодной беременности; $p < 0,01$), плацентарная дисфункция (43,3% против 22,9%; $p < 0,01$), угроза прерывания беременности (41,8% против 28,6%; $p < 0,01$). Осложнения второй половины беременности: преэклампсия (52,7% против 20,6%; $p < 0,01$), задержка внутриутробного роста (ЗВУР) плода (20,0% против 7,4%; $p < 0,01$), гестационная анемия (76,4% против 32,4%; $p < 0,01$), плацентарная дисфункция (47,3% против 22,1%; $p < 0,05$). Осложнения в родах у женщин с многоплодной беременностью были следующие: преждевременный разрыв плодных оболочек (30,9% против 10,3%; $p < 0,05$), аномалии родовой деятельности (16,4% против 5,9%; $p > 0,05$), дистресс плода (29,1% против 14,7%; $p < 0,05$), преждевременная отслойка плаценты (3,6% против отсутствия этого показателя в I группе).

У пациенток II группы с многоплодной беременностью в 3,7 раза чаще беременность заканчивалась преждевременно по сравнению с одноплодной (21,8% против 5,9%; $p < 0,05$). Преобладали ранние преждевременные роды, из которых родоразрешение в 22–28 нед проведено в 3,6% случаев, в 28–32 нед – в 7,3% и в 32–34 нед – в 6,4% случаев. Зафиксировано достоверное повышение частоты – 32,7% абдоминального родоразрешения при многоплодной беременности против 11,8% у пациенток с беременностью одним плодом ($p < 0,01$). Структура показаний у пациенток II группы была следующей: тяжелая преэклампсия – 27,8%, развитие ЗВУР и дистресс плода – по 11,1% соответственно, преждевременная отслойка плаценты – 16,7%, единичные показания (тазовое предлежание плода, поперечное или косое положение плода, клинически узкий таз, аномалии родовой деятельности, рубец на матке) – 33,3%.

Достоверное повышение суммарной частоты асфиксии новорожденных различной степени тяжести (35,0% против 5,9%; $p < 0,05$), задержка внутриутробного развития плода (27,3% против 11,8%; $p < 0,01$) зарегистрировано при многоплодной беременности.

Заключение. Многоплодная беременность является высоким фактором риска развития гестационной анемии, преэклампсии, плацентарной дисфункции, ранней задержки внутриутробного развития плода и дистресса плода при беременности и в родах. Это обуславливает высокий уровень абдоминального родоразрешения. Поэтому дальнейшие научные исследования с целью прогнозирования и профилактики акушерских и перинатальных осложнений при многоплодной беременности после применения ВРТ актуальны на сегодня.

Ключевые слова: *акушерские и перинатальные осложнения беременности, многоплодная беременность, вспомогательные репродуктивные технологии.*

Застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) дозволяє успішно долати безплідність протягом останніх 40 років. Більше 5 млн немовлят у всьому світі народилися після лікування безплідності методами ДРТ [1, 2]. Але настання вагітності з допомогою ДРТ є лише першим етапом, в той час як народження здорової дитини, без сумніву, залежить від перебігу і тактики ведення даної вагітності і пологів. Особливості перебігу багатоплідної вагітності після застосування ДРТ мають винятковий науково-практичний інтерес, особливо на етапах імплантації та плаценталізації ембріона.

Отже, незважаючи на поширене впровадження ДРТ, що сприяють зачаттю, ще і досі залишаються актуальними питання щодо підвищення їхньої ефективності, а також оптимізації акушерської тактики ведення вагітності з ранніх термінів для мінімізації ризиків як для матері, так і для дитини. Тільки за

останні кілька років частота багатоплідних вагітностей значно підвищилася і у більшості європейських країн коливається від 0,7% до 1,5%. За даними реєстрів Європейського товариства репродукції людини і ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE), ефективність програм ДРТ сьогодні становить близько 40%. У 2019 році в Україні народилися більше 1,8 млн дітей, з них понад 27 тис. (1,6%) – після програм застосування ДРТ [1, 2].

Частота вагітності двійнями у природному циклі невисока і, за даними різних дослідників, коливається від 11 до 14 на 1000 пологів. Застосування ДРТ привело до збільшення числа багатоплідних вагітностей порівняно з природною популяцією більш ніж у 20 разів [2]. За останні 10 років кількість пологів двійнятами зросла на 27%, трійнями – на 38%. Сьогодні ятрогенна багатоплідність становить 30–80% серед ба

Екстрагенітальна патологія в обстежених жінок, абс. число (%)

Екстрагенітальна патологія	Група жінок	
	I, n=75	II, n=75
Цукровий діабет	2 (2,7)	5 (6,7)*
Ревматизм, вади серця	2 (2,7)	2 (2,7)
Гіпертонічна хвороба	2 (2,7)	5 (6,7)*
Хронічні захворювання дихальної системи	2 (2,7)	3 (4)
Хронічні захворювання сечової системи	6 (8)	7 (9,3)
Гепатохолецистит	6 (8)	7 (9,3)
Варикозна хвороба	5 (6,7)	4 (5,3)
Анемія	6 (8)	10 (13,7)*
Міопія	1 (1,3)	2 (2,7)
Патологія ЦЗ	7 (9,3)	11 (14,7)*
Усього	39 (52)	56 (74,7)

Примітка. * – Статистична значущість відмінностей щодо I групи ($p < 0,05$).

гатоплідних вагітностей. Серед вагітностей, що настали після застосування ДРТ, на пологи двійнею приходиться 20–30%, трійнею – 4–6%.

Далеко не секрет, що багатоплідна вагітність асоціюється з високою частотою несприятливих перинатальних результатів [2–5]. За даними статистики лише 11–15% з багатоплідних вагітностей та пологів перебігають без ускладнень. Перинатальна смертність при багатоплідних пологах у 3–7 разів вище, ніж при вагітності одним плодом [2–6]. Відомо, що сама багатоплідна вагітність визначає високий ризик перинатальної патології. Відзначається досить висока частота загрози абортів з формуванням ретроплацентарних гематом (частота виявлення ретрохоріальних гематом I триместра при вагітності після застосування ДРТ становить 13,5%) [7], частота мимовільних абортів при вагітності після ДРТ становить 18–44,4%, частота передчасних пологів коливається від 19,5% до 37,6%, а частоту виникнення гестаційної гіпертензії після застосування ДРТ визначали у 5,9% при вагітності одним плодом і у 12,6% випадків – при багатоплідній вагітності.

За даними АСОГ виявлено, що ДРТ асоціювалися з підвищеним ризиком розвитку прееклампсії (OR 2,7) [2, 6–11]. Прееклампсія (ПЕ) до сьогодні залишається глобальною проблемою охорони здоров'я світового масштабу, становить серйозну загрозу материнському здоров'ю та життю [2, 11]. ПЕ становить 9–26% материнських смертей та значну частку передчасного розродження, зумовлює не лише материнську, але і неонатальну захворюваність [2, 12]. За даними статистики частота розвитку тяжкої ПЕ при багатоплідній вагітності у 3–4 рази вище, ніж при вагітності одним плодом [2, 11, 13–16].

Мета дослідження: проведення порівняльного клініко-статистичного аналізу акушерських та перинатальних ускладнень при одноплідній та багатоплідній вагітності після застосування ДРТ згідно з даними архівних документів (карта спостереження вагітності та історія пологів) і виявлення особливостей перебігу багатоплідної вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За період 2017–2019 р. у пологовому будинку «Лелека» було розроджено 522 жінки після застосування ДРТ, з них 331 жінка спостерігалась у жіночій консультації пологового будинку «Лелека». З одноплідною вагітністю народили 445 жінок, з багатоплідною вагітністю – 77.

Був проведений клініко-статистичний аналіз 150 історій вагітності та пологів. Усі вагітні були розподілені на дві групи:

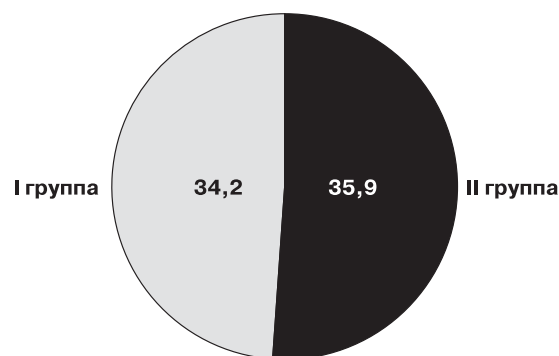


Рис. 1. Середній вік обстежених жінок (рік $M \pm m$)

- I група – 75 жінок з одноплідною вагітністю після застосування ДРТ;
- II група – 75 жінок з багатоплідною вагітністю після застосування ДРТ.

Критерієм відбору стали жінки, вагітність яких настала внаслідок використання ДРТ, а саме – методом екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) з використанням п'ятиденних криомембріонів.

Математичні методи дослідження були застосовані згідно з рекомендаціями О.П. Мінцера (2013). Достовірність відмін пар середніх обчислювали за допомогою критеріїв Стьюдента та Фішера. Графіки оформлювали за допомогою програми «Microsoft Excel».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Більшість обстежених становили жінки у віці 25–45 років з тривалістю безплідності від 3 до 9 років. Як свідчать результати проведених досліджень, середній вік жінок істотно не відрізнявся за групами та виявився статистично незначущим ($p > 0,05$) (рис. 1).

Так, вік вагітних з одноплідною вагітністю (I група) становив у середньому $34,2 \pm 2,1$ року. У II групі середній вік жінок становив $35,9 \pm 2,2$ року. Усі жінки I та II груп з індукованою вагітністю перебували на обліку у жіночій консультації.

У всіх обстежених жінок первинна безплідність становила 67,3%, вторинна – 32,7%, середній термін безплідності

Таблиця 2

Перебіг першої половини вагітності, абс. число (%)

Ускладнення	Група жінок	
	I, n=70	II, n=67
Блювання вагітних	8 (11,4)	11 (16,4%)
Загроза переривання	20 (28,6)	28 (41,8)**
Гестаційна анемія	16 (22,9)	32 (47,8)**
Плацентарна дисфункція	16 (22,9)	29 (43,3)**
Загострення соматичної патології	8 (11,4)	11 (16,4)

Примітка. Статистична значущість відмінностей щодо I групи p<0,05; ** – p<0,01.

Таблиця 3

Перебіг другої половини вагітності, абс. число (%)

Ускладнення	Група жінок	
	I, n=68	II, n=55
Загроза переривання	16 (23,5)	31 (56,4)*
Гестаційна анемія	22 (32,4)	42 (76,4)**
Преєклампсія	14 (20,6)	29 (52,7)**
Гестаційна гіпертензія	6 (8,8)	10 (18,2)*
Гестаційний діабет	10 (14,7)	13 (23,7)*
Плацентарна дисфункція	15 (22,1)	26 (47,3)*
Багатоводдя	4 (5,9)	15 (27,3)
ІЦН	2 (2,9)	7 (12,7)*
Загострення соматичної патології	9 (13,2)	9 (16,4)
ЗРП	5 (7,4)	22 (20)** n=110
Передлежання плаценти	1 (1,5)	1 (1,8)

Примітка. Статистична значущість відмінностей щодо I групи: * – p<0,05; ** – p<0,01.

становив від Здо 6 років. Слід зазначити, що у II групі обстежених жінок переважала первинна безплідність, на відміну від I групи, де переважала вторинна безплідність. Причини безплідності не відрізнялись за групами (p<0,05) і розподілились так, як наведено на рис. 2.

Дані репродуктивного аналізу, представлені на рис. 3, свідчать про відсутність достовірного розходження щодо репродуктивного анамнезу. При цьому в обох групах відзначений низький рівень артифіціальних абортів – 4%

проти 2,7% та мимовільних ранніх абортів – 8% проти 6,7% (p>0,05).

Показовим є рівень репродуктивних втрат в анамнезі (II група – відсутні і I група – 2,7%) і передчасних пологів (2,7% у II групі та 4,0% у I групі відповідно). Це можна пояснити достовірно вищою частотою первинної безплідності у II групі порівняно з I групою (p<0,05).

Щодо структури екстрагенітальної патології в обстежених жінок, то спостерігалася достовірно вища частота цукро-



Рис. 2. Причини безплідності в обстежених жінок, %

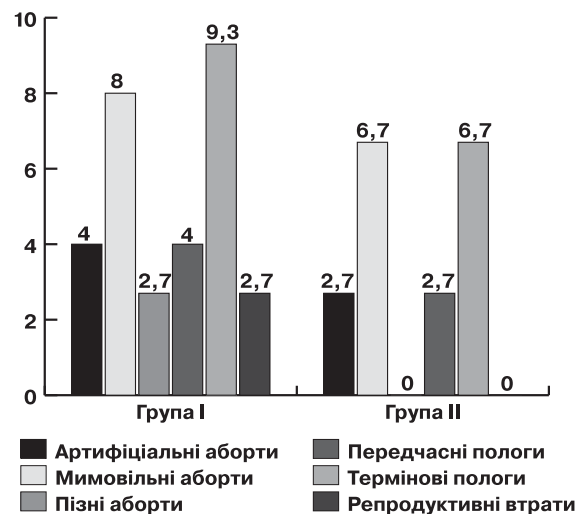


Рис. 3. Репродуктивний анамнез, %

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

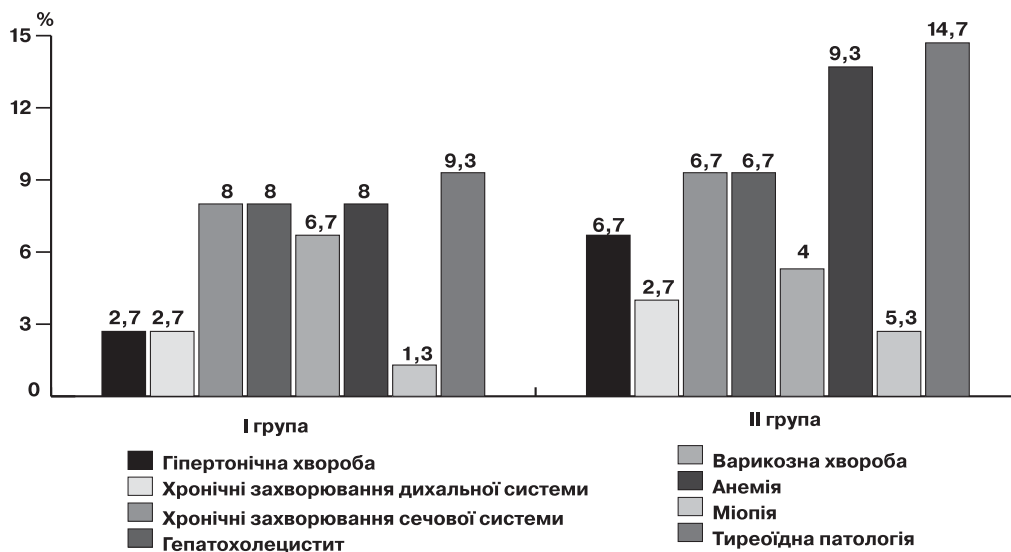


Рис. 4. Экстрагенитальная патология, %

вого діабету, гіпертонічної хвороби, анемії, тиреоїдної патології ($p < 0,05$) у вагітних II групи порівняно з пацієнтками I групи (табл. 1).

Згідно з отриманими даними, частота екстрагенітальної патології у II групі становила 74,7% – 56 жінок проти 52% – 39 жінок I групи. У цю групу увійшли жінки із захворюваннями серцево-судинної, дихальної, ендокринної, сечової систем і травного тракту. За частотою та структурою екстрагенітальної патології у II групі достовірно частіше спостерігалася така патологія, як цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, анемія і захворювання щитоподібної залози (ЩЗ), що підвищує ризик розвитку преєклампсії у жінок з багатоплідною вагітністю.

Частота супутньої екстрагенітальної патології у досліджуваних групах представлена на рис. 4.

Отже, як продемонстрували результати аналізу вивчення преморбідного фону у групах жінок з одноплідною та багатоплідною вагітністю після застосування ДРТ, були виявлені фактори у жінок при багатоплідній вагітності, які можуть слугувати передумовою для розвитку акушерських та перинатальних ускладнень під час вагітності.

Дуже показовими у порівняльному аспекті є дані про особливості клінічного перебігу гестаційного періоду (табл. 2). Основними ускладненнями вагітності раннього терміну при багатоплідній вагітності були: анемія (47,8% проти 22,9%; $p < 0,01$), плацентарна дисфункція (43,3% проти 22,9%; $p < 0,01$), загроза переривання вагітності (41,8% проти 28,6%; $p < 0,01$). Слід зазначити, що у 36% вагітних I групи і у 42,7% вагітних II групи ($p < 0,05$) відзначено формування ретроплацентарних гематом. У 3 (4%) вагітних I групи вагітність завершилась мимовільним абортom у I триместрі та зафіксовано 2 (2,7%) випадки замерлої вагітності; в II групі – 4 (5,3%) випадки мимовільних викиднів та 4 (5,3%) – замерлої вагітності I триместра ($p < 0,05$).

Така сама закономірність спостерігалася після 20 тиж вагітності (табл. 3). Так, у I групі реєстрували 2 (2,9%) випадки пізнього аборту на відміну від II групи, де випадків було 7 (10,5%); $p < 0,05$. Також слід зазначити, що у пацієнтки II групи у терміні 22–24 тиж фіксували 3 (5%) випадки антенатальної загибелі обох плодів, а також антенатальну загибель одного із плодів у 2 (3,3%) випадках: один випадок у 23 тиж і другий – у 28 тиж.

Різні ускладнення вагітності спостерігалися практично у всіх жінок з багатоплідною вагітністю. Так, найбільш часто виявляли гестаційну анемію – 42 (76,4%) випадки, загрозу пе-

реривання – 31 (56,4%) випадок, преєклампсію – 29 (52,7%) випадків, плацентарну недостатність – 26 (47,3%) випадків, яка у більшості випадків призводила до затримки розвитку плодів – 22 (20%) випадки.

Порівняно з цим частота даних ускладнень у I групі, при вагітності одним плодом, була на порядок нижче: гестаційна анемія – 22 (32,4%) випадки, загроза переривання – 16 (23,5%) випадків, преєклампсія різного ступеня тяжкості – 14 (20,6%) випадків та плацентарна недостатність – 15 (22,1%) випадків, затримка розвитку плода – 5 (7,4%) випадків. Кількість випадків преєклампсії у жінок з багатоплідністю була у 2,6 разу більше, ніж при вагітності одним плодом, що становило 52,7% (29) проти 20,6% (14) у I групі ($p < 0,01$).

При багатоплідній вагітності після застосування ДРТ плацентарна дисфункція клінічно проявлялася ЗРП – у 5 (19,2%) пацієнток, дисоційованим розвитком плодів – у 4 (15,4%), а у 6 (23,1%) випадках дисоційований розвиток

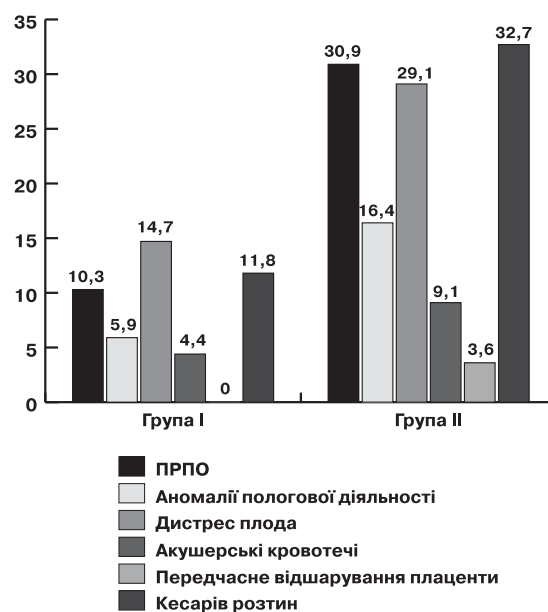


Рис. 5. Ускладнення під час пологів, %

Структура показань до кесарева розтину, абс. число (%)

Показання	I група, n=8	II група, n=18
ЗРП	1 (12,5)	2 (11,1)
Дистрес плода	3 (37,5)	2 (11,1)
Прееклампсія	-	5 (27,8)
Аномалії пологової діяльності	3 (37,5)	-
Відшарування плаценти	-	3 (16,7)
Інші	1 (12,5)	6 (33,3)

Примітка. Статистична значущість відмінностей щодо I групи $p < 0,05$.

плодів поєднувався із затримкою їхнього росту. В 11 (42,3%) спостереженнях хронічна плацентарна недостатність мала компенсований характер і була підтверджена результатами морфологічного дослідження.

На нашу думку, така висока частота акушерських ускладнень у жінок при багатоплідній вагітності пояснюється тим, що багатоплідність належить до групи високого ризику і перебіг вагітності і пологів у таких пацієнток супроводжується значною кількістю ускладнень, які мають більш виражений характер порівняно з вагітністю одним плодом. Дані літератури свідчать, що перебіг багатоплідної вагітності супроводжується значно більшою кількістю ускладнень, ніж вагітність одним плодом. Найбільш частими, типовими для багатоплідності є такі ускладнення: загроза переривання, анемія, прееклампсія, плацентарна недостатність, затримка розвитку плодів, антенатальна загибель одного або обох плодів [1, 2, 11].

Безумовно, наведені вище особливості перебігу гестації при багатоплідній вагітності безпосередньо вплинули на акушерські та перинатальні наслідки розродження у цих жінок.

Як свідчать дані рис. 5, основними ускладненнями під час пологів у жінок з багатоплідною вагітністю були: передчасний розрив плодових оболонок (30,9% проти 10,3%; $p < 0,05$), аномалії пологової діяльності (16,4% проти 5,9%; $p > 0,05$), дистрес плода (29,1% проти 14,7%; $p < 0,05$), передчасне відшарування плаценти (3,6% проти відсутності цього показника у I групі). У свою чергу це призвело до росту частоти кесарева розтину у жінок при багатоплідній вагітності.

Виходячи з отриманих даних, під час оцінювання методу розродження слід відзначити достовірне підвищення частоти – 32,7% абдомінального розродження при багатоплідній вагітності проти 11,8% у пацієнток з вагітністю одним плодом, $p < 0,01$ (рис. 6).

Дуже цікавим є той факт, що у структурі показань до абдомінального розродження у жінок з багатоплідною вагітністю були: прогресування прееклампсії – 27,8%, ЗРП – 11,1%, дистрес плода – 11,1%, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – 16,7%, інші показання (тазове передлежання плода, поперечне чи косе положення плода, клінічно вузький таз, рубець на матці) – 33,3% (табл. 4). У I групі жінок основним показанням для абдомінального розродження були дистрес плода на фоні дисфункції плаценти – 37,5%, неефективне лікування аномалій пологової діяльності – 37,3%, інші показання (тазове передлежання плода, поперечне чи косе положення плода, клінічно вузький таз, рубець на матці) – 12,5%.

Аналіз результатів пологів у групах продемонстрував, що у пацієнток II групи з багатоплідною вагітністю у 3,7 разу частіше вагітність закінчувалася передчасно порівняно з пацієнтками з одноплідною вагітністю (21,8% проти 5,9%; $p < 0,05$). За терміном гестації майже половину випадків становили пологи у терміні до 34 тиж, тобто превалювали ранні передчасні пологи, з яких пологи у 22–28 тиж відбулися у 3,6% спостережуваних, у 28–32 тиж – у 7,3% та у 32–34 тиж – у 6,4% (рис. 7).

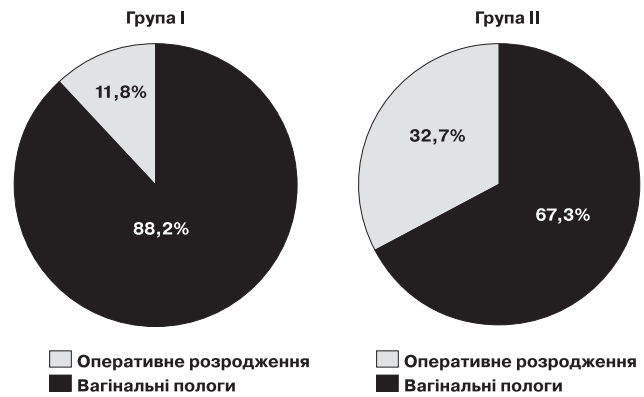


Рис. 6. Характер розродження в обстежених жінок, %

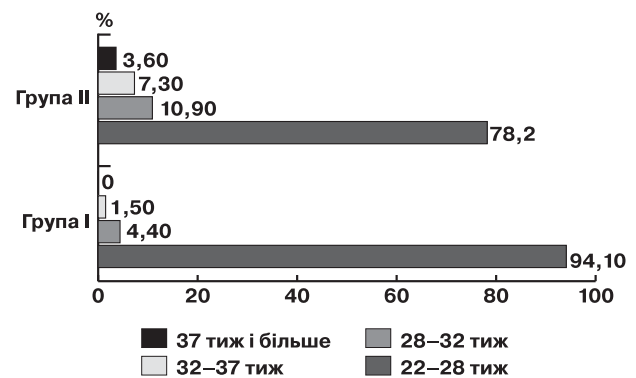


Рис. 7. Структура передчасних пологів по групах, %

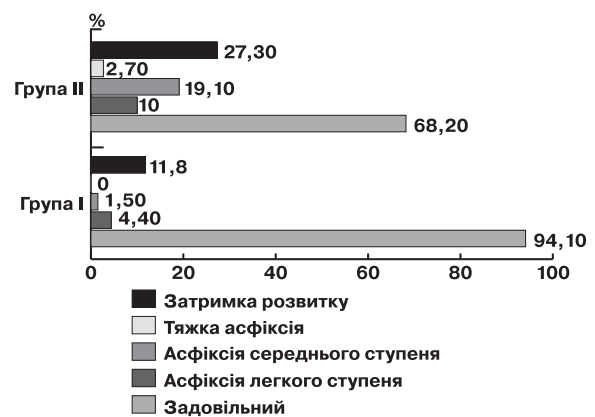


Рис. 8. Перинатальні наслідки розродження, %

При цьому середній термін гестації при одноплідній вагітності становив $37,6 \pm 1,2$ тижня, при багатоплідній – $35,1 \pm 1,3$ тижня.

Значний інтерес представляють дані про перинатальні наслідки розродження. Під час оцінювання перинатальних наслідків розродження слід зазначити достовірне підвищення сумарної частоти асфіксії новонароджених різноманітного ступеня тяжкості при багатоплідній вагітності (35,0% проти 5,9%; $p < 0,05$), затримки розвитку плода (27,3% проти 11,8%; $p < 0,01$) (рис. 8). Надалі це вплинуло і на частоту ранньої неонатальної захворюваності із переважанням у II групі постгіпоксичної енцефалопатії (23,6%); реалізації внутрішньоутробного інфікування (12,7%); геморагічного синдрому (9,1%) і гіпербілірубінемії (12,7%).

Так, згідно з отриманими даними, під час клініко-статистичного аналізу історій пологів жінок з багатоплідною вагітністю спостерігалися 2 випадки антенатальної загибелі плода (в обох випадках – другого плода). У першому випадку основним захворюванням у плода була вроджена вада розвитку ЦНС – аненцефалія. Смерть плода настала внутрішньоутробно. Народження другої дитини відбулося на 38-у тижні вагітності, народилася жива дівчинка з масою тіла 2890 г, зростом 51 см, оцінкою за шкалою Апгар 6–7 балів. У другому випадку причиною антенатальної загибелі плода була антенатальна асфіксія його у жінки з преєклампсією на тлі тяжкої плацентарної дисфункції із затримкою розвитку плода. Вагітна була розроджена на 34-у тижні вагітності у зв'язку з появою ознак тяжкої преєклампсії, народився живий хлопчик з масою тіла 2050 г, зростом 48 см, оцінкою за шкалою Апгар 5–6 балів.

Двоє дітей загинули у ранній неонатальний період (новонароджені із двійні). У матері пологи були треті, передчасні – у 32–33 тиж вагітності, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, помірна преєклампсія, тяжка анемія. Було проведено абдомінальне розродження, народилися дві живі дівчинки з масою тіла 1600 г та 1840 г, зростом 39 см та 41 см, оцінкою за шкалою Апгар 3–3 та 2–2 бали відповідно, які прожили 2 год 5 хв та 1 год 17 хв. Основним захворюванням у дітей був гранулозоматозний енцефаліт як внутрішньоутробне інфікування з ураженням посліду, що призвело до передчасного відшарування нормально розташованої плаценти та розвитку тяжкої асфіксії у дітей.

ВИСНОВКИ

Результати проведеного клініко-статистичного аналізу архівних історій пологів дозволяють зробити наступні висновки:

1. Багатоплідна вагітність є високим фактором ризику розвитку: гестаційної анемії (76,4%), преєклампсії (52,7%), плацентарної дисфункції (47,3%), ранньої затримки розвитку плода (27,3%) та дистресу плода під час вагітності та пологів (29,1%).

2. Високий рівень акушерських та перинатальних ускладнень у цих жінок призводить до високої частоти абдомінального розродження (32,7%) та асфіксії у новонароджених (35%).

У зв'язку з недостатньою ефективністю загальноприйнятих прогностичних та лікувально-профілактичних методів попередження акушерських та перинатальних ускладнень при багатоплідній вагітності після застосування ДРТ необхідно проводити подальші наукові дослідження.

Сведения об авторах

Романенко Тамара Григорьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупица МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 721-96-19. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com

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

Овчаренко Светлана Александровна – ООО «Родильный дом “Лелека”», 04075, г. Киев, ул. Квитки Циськ, 56

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Kamphuis E.L., Bhattacharya S., van der Veen F., Mol B.W., Templeton A.; Evidence Based IVF Group. Are we overusing IVF? *BMJ* 2014; 348: g252.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Perinatal risks associated with assisted reproductive technology. Committee Opinion No. 671. *Obstet. Gynecol.* 2016. №128. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/> (дата обращения 18.11.2018).
- Di Nisio M., Ponzano A., Tiboni G.M., Guglielmi M.D., Rutjes A.W.S., Porreca E. Effects of multiple inherited and acquired thrombophilia on outcomes of in-vitro fertilization. *Thromb Res.* 2018. May 9. 167 P. 26-31. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.05.006. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29772490> (дата обращения 18.11.2018).
- Chighizola C.B., Raimondo M.G., Meroni P.L. Does APS Impact Women's Fertility? *Curr Rheumatol Rep.* 2017. Jun. 19(6):33. DOI: 10.1007/s11926-017-0663-7. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28470478> (дата обращения 18.11.2018).
- Verhey B.G., Buchanan A., Chambers G.M., Kolbianakis E.M., Bosdou J., Chapman M.G., Venetis C.A. Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology (ART) associated with a higher risk of placental anomalies compared with non-ART singleton pregnancies? A systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2018. May. 8. DOI: 10.1111/1471-0528.15227. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29740927> (дата обращения 18.11.2018).
- Баринов С.В., Рогова Е.В., Долгих Т.И., Кадцына Т.В. Особенности течения многоплодной беременности в сочетании с тромбофилиями. Мать и дитя в Кузбассе. 2014;2(57):39–42. [Barinov SV, Rogova EV, Dolgich TI, Kadcina TV. Features of a course of polycarpous pregnancy in combination with thrombophilia. *Mat' i ditiya v Kuzbasse.* 2014;2(57):39–42. (In Russ.)]. ЭТАР-Медиа, 2016. – 1040 с.
- Xiang L., Wei Z., Wu J., Zhou P., Xiang H., Cao Y. Clinical significance of first-trimester intrauterine haematomas detected in pregnancies achieved by IVF-embryo transfer. *Reprod Biomed Online.* 2014. Oct. 29(4) P. 445-51. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.06.015. *Epub* 2014 Jul 11. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25164168> (дата обращения 18.11.2018).
- Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: Клинические рекомендации (протокол лечения). – М., 2016. – 72 с.
- Ульянина Е.В., Фаткуллин И.Ф., Хайруллина Г.Р. Маркеры ангиогенеза и ультразвукового исследования в оценке степени тяжести синдрома задержки развития плода // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9. – Вып. 5. – С. 79–82.
- Townsend R., O'Brien P., Khalil A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy// *Integr. Blood Press Control.* – 2016. – № 9. – P. 79-94. doi: 10.2147/IBPC.S77344.
- Баринов С.В., Рогова Е.В., Долгих Т.И., Кадцына Т.В., Новиков Д.Г., Раздобедина И.Н. Прогнозирование риска тяжелой преэклампсии при многоплодной беременности и пути ее профилактики. Вестник РУДН. 2015;1:69-75. [Barinov SV, Rogova EV, Dolgich TI, Kadcina TV, Novikov DG, Razdobedina IN. Prediction of the risk of severe pre-eclampsia in multiple pregnancies and ways of its prevention. *Vestnik RUDN.* 2015;1:69–75. (In Russ.)].
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Okun N., Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2014. №36 (1). P. 64-83. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.guideline.gov> (дата обращения 18.11.2018).
- El-Toukhy T., Bhattacharya S., Akande V.A. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Multiple Pregnancies Following Assisted Conception. *Scientific Impact Paper No. 22. BJOG* 2018. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelinesresearchservices/guidelines/sip22/> (дата обращения 18.11.2018).
- Wang X., Du M., Guan Y., Wang B., Zhang J., Liu Z. Comparative neonatal outcomes in singleton births from blastocyst transfers or cleavage-stage embryo transfers: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017. May 4. 15(1):36. DOI: 10.1186/s12958-017-0255-4. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28472983> (дата обращения 18.11.2018).
- Dar S., Librach C.K., Gunby J., Bissonnette F., Cowan L. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies after blastocyst versus Day 3 embryo transfer: Canadian ART Register (CARTR) analysis. *Human Reproduction, Volume 28, Issue 4, 1 April 2013, P. 924–928.* [Электронный ресурс]. URL: <https://doi.org/10.1093/humrep/des448> (дата обращения 18.11.2018).
- Mascarenhas M., Sunkara S.K., Antonisamy B., Kamath M.S. Higher risk of preterm birth and low birth weight following oocyte donation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017. Nov. 218. P. 60-67. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.09.015. *Epub* 2017 Sep 19. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28942045> (дата обращения 18.11.2018).

Статья поступила в редакцию 30.07.2020

Сучасний погляд на цервіковагінальний дисбіоз, викликаний сполученням бактеріальний вагіноз асоційованих бактерій та дріжджоподібних грибів роду *Candida*

(Огляд літератури та власні дані)

О.М. Носенко

Одеський національний медичний університет

У статті приведені сучасні літературні дані про дефініцію та етіопатогенез цервіковагінального дисбіозу, спричиненого умовно-патогенною мікрофлорою, а також власні дані проведеного порівняльного дослідження ефективності лікування симптомного цервіковагінального дисбіозу, викликаного сполученням бактеріальний вагіноз асоційованих мікроорганізмів і грибів роду *Candida*, за допомогою комбінованих препаратів, що містять тернідазол, неоміцин, ністатин і солі Na-метасульфобензоату преднізолону (Тержинан®) або метронідазол і міконазол.

Мета дослідження: порівняння ефективності лікування симптомного цервіковагінального дисбіозу, викликаного сполученням бактеріальний вагіноз асоційованих мікроорганізмів і грибів роду *Candida*, за допомогою комбінованих препаратів, що містять тернідазол, неоміцин, ністатин і солі Na-метасульфобензоату преднізолону або метронідазол і міконазол.

Матеріали та методи. Під наглядом перебували 107 жінок репродуктивного віку з симптомним змішаним цервіковагінальним дисбіозом, викликаним сполученням бактеріальний вагіноз асоційованих мікроорганізмів і грибів роду *Candida*, та 30 умовно гінекологічно та соматично здорових осіб контрольної групи з цервіковагінальним еубіозом. Обстежені жінки з цервіковагінальним дисбіозом сліпим методом були розподілені на дві групи: основна – 56 пацієток, які отримували лікування інтравагінальними таблетками Тержинан®, група порівняння – 51 жінка, яка використовувала вагінальні супозиторії, що містять метронідазол і міконазол. Оцінювали динаміку клінічних даних та стан цервіковагінальної мікробіоти методом ПЛР перед початком, через один і три місяці після закінчення лікування.

Результати. Відкритий порівняльний аналіз засвідчив, що при топічній терапії вагінальними таблетками Тержинан® через місяць після закінчення лікування спостерігався позитивний клінічний ефект у 89,29% жінок і мікробіологічний ефект – у 91,07% пацієток, через три місяці – у 85,71% і у 89,29% осіб відповідно, тоді як при топічній терапії вагінальними супозиторіями, що містять 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу, – відповідно через місяць після закінчення лікування такий ефект спостерігався у 68,73% і 72,55% випадків і через три місяці – у 62,75% і 66,67%.

Заключення. Топічна монотерапія вагінальними таблетками Тержинан® порівняно з вагінальними супозиторіями, які містять метронідазол і міконазол, демонструє клінічні та мікробіологічні переваги Тержинану® під час лікування цервіковагінальних дисбіозів, викликаних бактеріальний вагіноз асоційованою мікрофлорою та дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

Ключові слова: цервіковагінальна мікробіота, цервіковагінальний дисбіоз, умовно-патогенні мікроорганізми, Тержинан®, бактеріальний вагіноз асоційовані мікроорганізми, дріжджоподібні гриби роду *Candida*, вагінальні супозиторії з метронідазолом і міконазолом, клінічна ефективність, мікробіологічна ефективність, безпека, віддалені результати.

A modern view on cervicovaginal dysbiosis caused by bacterial vaginosis associated bacteria and yeast-like fungi of the genus *Candida*

(Literature review and own data)

O.M. Nosenko

The article presents modern literature data on the definition and etiopathogenesis of cervicovaginal dysbiosis caused by opportunistic microflora, as well as own data of a comparative study of the effectiveness of treatment of symptomatic cervicovaginal dysbiosis caused by a combination of bacterial vaginosis associated microorganisms and fungi of the genus *Candida*, using combined drugs containing ternidazole, neomycin, nystatin and prednisolone Na-metasulfobenzoate salt (Terzhinan®) or metronidazole and miconazole.

The objective: comparing the effectiveness of treatment of symptomatic cervicovaginal dysbiosis caused by a combination of vaginally associated microorganisms and fungi of the genus *Candida*, using combined drugs containing ternidazole, neomycin, nystatin and salts of Na-metasulfobenzoate prednisolone or metoconazole.

Materials and methods. The study included 107 women of reproductive age with symptomatic mixed cervicovaginal dysbiosis caused by a combination of bacterial vaginosis associated microorganisms and fungi of the genus *Candida*, and 30 conditionally gynecologically and somatically healthy control subjects with cervicovaginal eubiosis. Blindly examined women with cervicovaginal dysbiosis were divided into two groups: the main group – 56 patients treated with intravaginal tablets Terzhinan®, the comparison group – 51 women who used vaginal suppositories containing metronidazole and miconazole. The dynamics of clinical data and the state of the cervicovaginal microbiota were evaluated by PCR before the start, one and three months after the end of treatment.

Results. An open comparative analysis showed that with topical therapy with Terzhinan® vaginal tablets a month after the end of treatment, a positive clinical effect was observed in 89.29% of women and a microbiological effect in 91.07% of patients, after three months – in 85.71% and in 89.29% of patients, respectively, whereas with topical therapy with vaginal suppositories containing 750 mg of metronidazole and 200 mg of miconazole, respectively, one month after the end of treatment – in 68.73% and 72.55% of cases and after three months – in 62, 75% and 66.67% of cases.

Conclusion. Topical monotherapy with Terzhinan® vaginal tablets in comparison with vaginal suppositories containing metronidazole and miconazole demonstrates the clinical and microbiological advantages of Terzhinan® in the treatment of cervicovaginal dysbiosis caused by bacterial vaginosis associated microflora and yeast-like fungi of the genus *Candida*.

Keywords: cervicovaginal microbiota, cervicovaginal dysbiosis, opportunistic microorganisms, bacterial vaginosis associated microorganisms, yeast-like fungi of the genus *Candida*, Terzhinan®, vaginal suppositories with metronidazole and miconazole, clinical efficacy, microbiological efficacy, safety, long-term results.

Современный взгляд на цервиковагинальный дисбиоз, вызванный сочетанием бактериальный вагиноз ассоциированных бактерий и дрожжеподобных грибов рода *Candida* (Обзор литературы и собственные данные)

Е.Н. Носенко

В статье приведены современные литературные данные о дефиниции и этиопатогенезе цервиковагинального дисбиоза, вызванного условно-патогенной микрофлорой, а также собственные данные проведенного сравнительного исследования эффективности лечения симптомного цервиковагинального дисбиоза, вызванного сочетанием бактериальный вагиноз ассоциированных микроорганизмов и грибов рода *Candida*, с помощью комбинированных препаратов, содержащих тернидазол, неомицин, нистатин и соль Na-метасульфобензоата преднизолона (Тержинан®) или метронидазол и миконазол.

Цель исследования: сравнение эффективности лечения симптомного цервиковагинального дисбиоза, вызванного сочетанием бактериальный вагиноз ассоциированных микроорганизмов и грибов рода *Candida*, с помощью комбинированных препаратов, содержащих тернидазол, неомицин, нистатин и соль Na-метасульфобензоата преднизолона (Тержинан®) или метронидазол и миконазол.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 107 женщин репродуктивного возраста с симптомным цервиковагинальным дисбиозом, вызванным сочетанием бактериальный вагиноз ассоциированных микроорганизмов и грибов рода *Candida*, и 30 условно гинекологически и соматически здоровых лиц контрольной группы с цервиковагинальным дисбиозом. Обследованные женщины с цервиковагинальным дисбиозом слепым методом были разделены на две группы: основная – 56 пациенток, получавших лечение интравагинальными таблетками Тержинан®, группа сравнения – 51 женщина, использовавшая вагинальные суппозитории, содержащие метронидазол и миконазол. Оценивали динамику клинических данных и состояние цервиковагинальной микрофлоры методом ПЦР перед началом, через один и три месяца после окончания лечения.

Результаты. Открытый сравнительный анализ показал, что при топической терапии вагинальными таблетками Тержинан® через месяц после окончания лечения наблюдался положительный клинический эффект у 89,29% женщин и микробиологический эффект – у 91,07% пациенток, через три месяца – у 85,71% и у 89,29% пациенток соответственно, тогда как при топической терапии вагинальными суппозиториями, содержащими 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола, – соответственно через месяц после окончания лечения такой эффект наблюдали в 68,73% и 72,55% случаев, через три месяца – в 62,75% и 66,67%.

Заключение. Топическая монотерапия вагинальными таблетками Тержинан® по сравнению с вагинальными суппозиториями, содержащими метронидазол и миконазол, демонстрирует клинические и микробиологические преимущества Тержинана® при лечении цервиковагинального дисбиоза, вызванного бактериальный вагиноз ассоциированной микрофлорой и дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

Ключевые слова: цервиковагинальная микрофлора, цервиковагинальный дисбиоз, условно-патогенные микроорганизмы, бактериальный вагиноз ассоциированные микроорганизмы, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, Тержинан®, вагинальные суппозитории с метронидазолом и миконазолом, клиническая эффективность, микробиологическая эффективность, безопасность, отдаленные результаты.

Організм людини вміщує екологічні спільноти коменсальних, симбіотичних і патогенних організмів, відомих як мікробіота, що знаходяться на поверхнях і в порожнинах тіла, відкритих або на які не впливає зовнішнє середовище. Види наявних організмів включають бактерії, археї, найпростіші, гриби і віруси, і вони можуть сильно відрізнятися у різних місцях людського тіла та в окремих людей [10].

У піхві тісні кооперативні відносини мікробів з господарем забезпечують першу лінію захисту від міграції опортуністичних патогенів. Цей здоровий баланс називається еубіоз. Однак у разі перевищення концентрацій опортуністичних патогенів, які порушують цей симбіотичний баланс, розвивається дисбіоз, який у подальшому призводить до запалення [16]. Мікробіоту, що знаходиться у шийці матки, рідко вивчали як самостійний об'єкт. Сучасні дані інформують про значну схожість бактеріальних спільнот у шийці матки і у піхві, що свідчить про висхідну бактеріальну колонізацію від піхви до шийки матки. Такі мікробні спільноти називають цервіковагінальною мікробіотою [9, 14, 22].

Склад і структура цервіковагінальної мікробіоти були адекватно описані у літературі, починаючи з аналізу з використанням світлової мікроскопії і закінчуючи високорепродуктивними методами секвенування. Молекулярні методи полегшують виявлення некультивуємих і погано культивуємих анаеробних бактерій, які раніше не виявляли звичайними бактеріоскопічними і культуральними методами, що привело до виділення унікальних типів складів мікробних спільнот.

Традиційно цервіковагінальна мікробіота здорових жінок репродуктивного віку визначається як мікрофлора з домінуванням видів *Lactobacillus*, серед яких найбільш поширені продукують достатню кількість молочної кислоти і забезпечують в піхві pH < 4,5 [16, 23]. Незважаючи на різноманітність видового складу *Lactobacillus*, виділених з піхви здорових жінок (понад 10 видів), серед яких переважають *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* і *L. jensenii*, не вдається визначити жодного виду, який би виявляли у

всіх жінок. *Lactobacillus* і епітелій піхви продукують L(+)-ізомер молочної кислоти, D(-)-ізомер – практично тільки *Lactobacillus*. Продукція D(-) до L(+)-форм ізомерів молочної кислоти залежить від виду *Lactobacillus*, який домінує у вагінальній мікробіоті. Рівні D(-)-ізомеру молочної кислоти тісно пов'язані з переважаанням *L. crispatus* у піхві. Це кисле середовище забезпечує захист від інфекційних захворювань, запобігаючи цервіковагінальній колонізації потенційними патогенами [31].

Порівняно з іншими ділянками людського тіла, піхва містить особливо прості мікробні спільноти з низькою різноманітністю [7], але в стані динамічної рівноваги [14]. Склад цервіковагінального бактеріального співтовариства корелює з найбільш домінуючою мікробною спільнотою у часі. Це положення відповідає концепції колонізаційної резистентності, або стійкості, спільноти. Стійкість спільноти передбачає, що здатність мікробної екосистеми пом'якшувати зміни складу залежить від наявності корисних видів зі стабілізуювальними функціями. Наприклад, цервіковагінальні спільноти, у яких переважають *L. Crispatus*, менш схильні до переходу на дисбіотичний склад, ніж спільноти, у яких домінують інші види *Lactobacillus*, такі, як *L. iners* [14].

Цервіковагінальний дисбіоз є тривалим відхиленням від низького видового різноманіття вагінальної мікробіоти з домінуванням *Lactobacillus*. Молекулярні дослідження виявили різні типи цервіковагінального дисбіозу, з яких найбільш поширеними і найбільш вивченими є бактеріальний вагіноз, анаеробна полімікробна хвороба, пов'язана з субклінічним вагінальним запаленням [24]. І, навпаки, дисбіотичні стани, пов'язані з клінічно вираженим запаленням, включають аеробний вагініт, кандидоз піхви й трихомоніаз [30].

На практиці у 80% пациенток діагностують поєднання різних дисбіотичних станів, серед яких найчастіше – бактеріального вагінозу і кандидозу. Доведено зв'язок між дисбіотичною цервіковагінальною мікробіотою з підвищеною сприйнятливістю до ВІЛ, вірусу папіломи людини й

інших інфекцій, що передаються статевим шляхом, і підвищеного ризику запальних захворювань органів малого таза, передчасних пологів, а також материнських і неонатальних інфекцій [12].

Виходячи з великої кількості і складу цервіковагінальних видів бактерій у жінок репродуктивного віку, склади мікробних спільнот (СМС) були класифіковані на п'ять основних типів [14, 25]. СМС-I, СМС-II, СМС-III і СМС-V характеризуються великою кількістю *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* і *L. jensenii* відповідно. СМС-IV характеризується сумішшю різних анаеробів з низьким рівнем *Lactobacillus*. Цей СМС-IV був далі розділений на два під-стани – СМС IV-A і СМС IV-B. СМС IV-A містить види родів *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Fingoldia* і *Streptococcus*. СМС IV-B характеризується *Atopobium*, *Gardnerella*, *Sneathia*, *Mobiluncus*, *Megasphaera* та іншими таксонами ряду *Clostridiales* [14, 23, 25].

Грунтуючись на балах Нуджента, СМС-IV представляє найбільш поширений вид цервіковагінального дисбіозу, тобто бактеріальний вагіноз. Однак цей СМС також визначають у різних здорових людей, переважно (40%) – у чорношкірих та іспаномовних жінок. Отже, все ще залишається спірним, чи представляє цей СМС здоровий стан або безсимптомний стан бактеріального вагінозу. Бактерії СМС-IV можуть сприяти виникненню і прогресу інтраепітеліальних неоплазій за рахунок продукування високих рівнів нітрозамінів, які є відомими канцерогенами, і окисного пошкодження ДНК [24].

Як було зазначено у декількох дослідженнях, загальне навантаження *Lactobacillus* у цервіковагінальній мікробіоті без урахування видів не є точним параметром для висновків про стан здоров'я. Досить часто у результатах аналізів складу цервіковагінальної мікробіоти, визначеного методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), при виражених формах цервіковагінального дисбіозу рееструють нормальну кількість *Lactobacillus*. Це пов'язано з різними видами СМС. Уведення поняття СМС привело до розуміння того, що види *Lactobacillus* по-різному і неоднаково виконують захисну роль при інвазії патогенів. Мікробіота піхви, що належить до СМС-III, у якому переважають *L. iners*, має незменшену кількість *Lactobacillus* і більш високе вихідне запалення порівняно з СМС-I і СМС-II [23].

Бактеріальний вагіноз є дисбіотичним станом, що характеризується дефіцитом бактерій, які продукують молочну кислоту, підвищеною різноманітністю і підвищеною концентрацією облигатних анаеробних бактерій. Ця анаеробна різноманітність включає в себе види *Anaerococcus*, *Atopobium*, *Bacteroides*, бактерії, асоційовані з бактеріальним вагінозом, типу 1 (BVAB1), BVAB2, BVAB3, *Gardnerella*, *Leptotrichia*, *Mobiluncus*, *Mycoplasma*, *Peptostreptococcus*, *Peptoniphilus*, *Prevotella* та *Sneathia* [16]. Основними високоспецифічними для бактеріального вагінозу асоційованих бактерій є *G. Vaginalis spp.*, *Atopobium vaginae spp.*, *Prevotella spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Megasphaera type 1*, *Sneathia spp.* та *Clostridia*-подібні бактерії (BVAB1), BVAB2, BVAB3 (*M. indolicus*).

Нещодавно було запропоновано вважати *G. vaginalis* ключовим компонентом анаеробного різноманіття, відповідального за симптоми, які виявляються у пацієнток з бактеріальним вагінозом [15, 26]. *G. vaginalis* прикріплюється до поверхні вагінального епітелію, що призводить до утворення «ключових» клітин. Згодом *G. vaginalis* починає розмножуватися у слизовій оболонці піхви, поглинаючи її та утворюючи тонку біоплівку, яка дозволяє прикріплюватися іншим видам. Це утворення біоплівки збільшує стійкість *G. vaginalis* до дії корисних бактерій цервіковагінальної мікробіоти та антибактеріальних засобів. *G. vaginalis*

наявна у 95–100% випадків бактеріального вагінозу, хоча при цьому її виявляють у 40–50% здорових жінок [16]. Це ставить під сумнів визначення її як чинника бактеріального вагінозу.

Ця невідповідність привела дослідників до припущення, що *G. vaginalis* може існувати у різних вірулентних формах, і було визначено, що *G. vaginalis* дійсно має генотипову і фенотипову різноманітність. Дане припущення було додатково підтверджено недавнім дослідженням, що передбачало існування десяти штамів *G. vaginalis* (позитивних по β-галактозидазі). Штами *G. vaginalis*, які експресують ген сіалідази А, пов'язані з бактеріальним вагінозом і утворенням біоплівок [15].

Ген сіалідази А кодує фермент сіалідазу, яка відщеплює сіалову кислоту від глікопротеїнів слизової оболонки піхви, залишаючи основну гліканову структуру, яка слугує адгезивом для *G. vaginalis* [18]. Крім того, вільні залишки сіалової кислоти забезпечують харчування бактерій, а також вбудовуються у поверхню, маскуючи її від імунних відповідей господаря [27]. Прихильність, харчування і маскування дозволяють розмножуватися *G. vaginalis*, що призводить до продовження цього процесу. Це згодом спричинює деградацію і стоншення захисного бар'єра слизової оболонки піхви. Крім цього, *G. vaginalis* також продукує вагінолізин, пролідазу і гемолізін.

Вагінолізин зумовлює лізис клітин за допомогою колоїдно-осмотичного механізму, який призводить до утворення пор в епітелії піхви, що сприяє появі ознак і симптомів бактеріального вагінозу, включаючи тріщини або виразки піхви [32]. Інший фактор вірулентності – пролідаза розщеплює пролінспецифічні дипептиди, сприяє появі запаху аміну, що спостерігається при бактеріальному вагінозі [16]. Гемолізін, або лейкотоксичний фактор, впливає на еритроцити, спричинює утворення численних пор в еритроцитарній мембрані, а також впливає на лейкоцити, зумовлює їхню структурну й функціональну порушення. Цим і пояснюється відсутність суттєвої лейкоцитарної інфільтрації, тобто активності лейкоцитів за наявності *G. vaginalis*.

У жінок з бактеріальним вагінозом виявляють дефіцит обох ізомерних форм молочної кислоти, що призводить до підвищення рН піхви понад 4,5 [11]. Ця ознака є одним з чотирьох класичних клінічних симптомів бактеріального вагінозу, запропонованих Амселем, для його клінічної діагностики [8]:

- піхвовий рН > 4,5;
- гомогенні кремподібні піхвові виділення;
- аміний, або «рибний», запах з піхви або позитивна проба з 10% КОН (аміновий тест);
- виявлення «ключових» клітин (більше 20%) – поверхневих плоскоклетинних епітеліальних клітин з периферійними скупченнями бактерій.

G. vaginalis не може продукувати аміни, що сприяють появі «рибного» запаху. Це може свідчити про те, що колонізація вагінального тракту *G. vaginalis* стимулює зростання амінопродукувальних видів бактерій, включаючи *Dialister spp.*, *Prevotella spp.*, *Parvimonas spp.*, *Megasphaera spp.*, *Peptostreptococcus spp.* та *Veillonella spp.*

Додаткові характеристики бактеріального вагінозу включають вагінальні рідини з більш низькою в'язкістю, зі зміщенням продуктів ферментації та інших метаболітів, наявністю діамінів путресцину і кадаверину, зумовленими рівнями ферменту сіалідази, а також вивільненням і повним виснаженням слизової продукції сіалових кислот [19, 28].

Бактеріальний вагіноз досі клінічно вважається незапальним станом, позаяк зазвичай він не пов'язаний з набряком вагінальної тканини і збільшенням числа нейтрофільних гранулоцитів у цервіковагінальному просто-

рі. Проте у кількох дослідженнях повідомлялося про підвищення рівня прозапальних цитокінів, таких, як IL-1 β , IL-6, IL-8 і IL-10, у вагінальних зразках у жінок з бактеріальним вагінозом порівняно зі здоровими контролями [20]. Високий рівень нейтрофільних гранулоцитів, наявних у вагінальному секреті, свідчить про інші стани, такі, як аеробний вагініт. Нарешті, підкреслюється, що не всі випадки бактеріального вагінозу характеризуються однаковими ознаками / симптомами або наявністю «ключових» клітин і жоден вид умовно-патогенних мікроорганізмів не є універсальним маркером бактеріального вагінозу [19, 28].

Цервіковагінальна мікробіота здорових жінок репродуктивного віку також включає грибову частину, що позначається як цервіковагінальна мікробіота. Дослідники, що використовують залежні від культури старі методи, виявили вагінальні гриби у $\approx 20\%$ жінок з безсимптомним перебігом. Звичайно, переважну частину цієї мікробіоти займають *C. albicans* (72–91%), за якими йдуть види *non-albicans Candida*, включаючи *C. glabrata*, *C. tropicalis* і *C. parapsilosis* [16]. Види *Candida*, хоча і наявні у здорових жінок, як і раніше, позначаються як умовно-патогенні мікроорганізми через їхню велику поширеність (85–95%) у пацієнтів, які страждають на вагінальний кандидоз, що є другим за поширеністю цервіковагінальним дисбіозом після бактеріального вагінозу.

Отже, ще належить визначити, чи приносить наявність видів *Candida* користь господареві, підтримуючи збалансовану мікробіоту (еубіоз), або є причиною виникнення кандидозу (дисбіозу). Відповідь на це питання може полягати в унікальній характеристиці роду *Candida* – диморфному переході. Ця функція дозволяє *Candida* піддаватися морфологічним змінам від округло-йцеподібної дріжджової клітини до зростаючого міцелію гіфного організму, що дозволяє йому вести подвійний спосіб життя у якості комменсала і патогену.

Міцеліально-дріжджовий диморфізм супроводжується кардинальною перебудовою як морфології, так і фізіології грибів. При переході до дріжджового росту змінюється фізіологія найважливіших енергетичних процесів (дихання замінюється на бродіння), хімічний склад клітинної стінки (глюкани замінюються на манани) і склад цитоплазматичної мембрани (збільшується вміст ліпідів). Дріжджову форму зазвичай виявляють у здорових безсимптомних жінок на відміну від гіфальної форми, яку незмінно виділяють у жінок з випадками важкого кандидозу. Це також підтверджує зв'язок дріжджової форми з комменсалізмом і гіфальної форми – з патогенністю [16].

Поєднання бактеріального вагінозу з вагінальним кандидозом вимагає віддавати перевагу проведенню лікування комбінованими препаратами. На практиці найширше застосовують комбіновані препарати, що містять тернідазол, неоміцин, ністатин і сіль Na-метасульфобензоату преднізолону або метронідазолу або метронідазол і міконазол.

Мета дослідження: порівняння ефективності лікування симптомного цервіковагінального дисбіозу, викликаного сполученням бактеріальний вагіноз асоційованих мікроорганізмів і грибів роду *Candida*, за допомогою комбінованих препаратів, що містять тернідазол, неоміцин, ністатин і солі Na-метасульфобензоату преднізолону або метронідазол і міконазол.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під наглядом перебували 107 жінок репродуктивного віку з симптомним цервіковагінальним дисбіозом, викликаним сполученням бактеріальний вагіноз асоційованих мікроорганізмів і грибів роду *Candida*, та 30 умовно гінекологічно та соматично

здорових осіб з цервіковагінальним еубіозом. З дослідження були виключені особи з облігатними урогенітальними інфекціями (хламідіоз, сифіліс, гонорея, генітальний мікоплазмоз, трихомоніаз, папіломавірусна інфекція, ВІЛ), з аеробним вагінітом, уреоплазмозом, цукровим діабетом.

Проводили збір скарг, вивчали гінекологічний, соматичний, репродуктивний, контрацептивний анамнез, здійснювали загальне клініко-лабораторне обстеження.

Діагноз цервіковагінального дисбіозу встановлювали після дослідження зскрібків епітеліальних клітин (задньобокове склепіння піхви, канал шийки матки) методом комплексної кількісної ПЛР у режимі реального часу на детектуючому ампліфікаторі ДТ-96 за допомогою тестів «Фемофлор-16» (Росія) за стандартною методикою. Для отримання об'єктивного результату стежили, щоб досліджуваний матеріал містив якомога більшу кількість епітеліальних клітин і мав мінімальну кількість слизу і домішок крові. Клінічний матеріал забирали одноразовими стерильними інструментами типу «Cytobrush». Отриманий клінічний зразок вміщували у пробірку типу «Епендорф», що містила транспортне середовище.

Оцінювання стану цервіковагінальної мікробіоти проводили за градаціями фірми-розробника як в абсолютних, так й у відносних показниках. Ступінь обсіменіння піхви умовно-патогенними мікроорганізмами представляли у геном-еквівалентах на мілілітр (ГЕ/мл). Діагностично значущим вважали абсолютний вміст анаеробних бактерій $\geq 4,0$ ГЕ/мл, грибів роду *Candida* ≥ 3 ГЕ/мл. Але абсолютний показник є орієнтовним і залежить від техніки забору біоматеріалу і способу виділення ДНК. Через це розраховували відносні показники кількісного оцінювання мікробіоти (відносно вмісту *Lactobacillus*), які є значно більш точними та об'єктивними, позаяк на них значно меншою мірою впливають варіабельність техніки забору біоматеріалу різними лікарями та інші можливі технічні особливості. Остаточний діагноз цервіковагінального дисбіозу встановлювали за наявності діагностично значущих відносних концентрацій анаеробів (≥ -3 ГЕ/мл).

Обстежені жінки сліпим методом були розподілені на дві групи:

- основну групу (О) – 56 пацієнток, які отримували лікування інтравагінальними таблетками з 200 мг тернідазолу, 100 мг неоміцину, 100 000 ОД ністатину і 3 мг солі Na-метасульфобензоату преднізолону;
- групу порівняння (П) – 51 жінка, для лікування цервіковагінального дисбіозу у яких використовували вагінальні супозиторії, що містять 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу.

До контрольної групи (К) увійшли 30 умовно гінекологічно та соматично здорових жінок.

Динамічне обстеження стану цервіковагінальної мікробіоти методом ПЛР проводили через один і три місяці після закінчення лікування.

Статистичне оброблення матеріалу виконували за допомогою програми Excel 2010. Методи описової статистики для кількісних ознак включали оцінку середнього арифметичного (М), похибки стандартного відхилення ($\pm SE$). Для біноміальних ознак визначали абсолютну частоту (n), відносну частоту (%). Для множинних міжгрупових порівнянь використовували критерій χ^2 Пірсона з урахуванням ступеня свободи (df).

Апостеріорне порівняння груп здійснювали із застосуванням поправки Бонферроні для оцінювання критичного рівня значущості. Розраховували автоматично відношення шансів (ВШ) – відношення шансів події у групах порівняння, а також розраховували 95% ДІ. Результат представляли у вигляді ВШ [95% ДІ].

Наявність умовно-патогенних мікроорганізмів у цервіковагінальній мікробіоті обстежених жінок, n (%)

Умовно-патогенні мікроорганізми	Група		
	О, n=56	П, n=51	К, n=30
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	55 (98,21) [*]	48 (94,12) [*]	5 (16,67)
<i>Eubacterium spp.</i>	45 (80,36) [*]	35 (68,63) [*]	3 (10,00)
<i>Sneathia spp.</i> / <i>Leptotrihia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>	31 (55,36) [*]	23 (45,10) [*]	1 (3,33)
<i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veillonella spp.</i> / <i>Dialister spp.</i>	32 (57,14) [*]	24 (47,06) [*]	2 (6,67)
<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	34 (60,71) [*]	26 (50,98) [*]	1 (3,33)
<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	36 (64,29) [*]	28 (54,90) [*]	3 (10,00)
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	33 (58,93) [*]	28 (54,90) [*]	1 (3,33)
<i>Atopobium vaginae</i>	26 (46,43) [*]	18 (35,29) [*]	2 (6,67)
<i>Candida spp.</i>	56 (100) [*]	51 (100) [*]	6 (20,00)
<i>Enterobacterium spp.</i>	6 (10,71)	5 (9,80)	2 (6,67)
<i>Streptococcus spp.</i>	5 (8,93)	7 (13,73)	3 (10,00)
<i>Staphylococcus spp.</i>	4 (7,14)	3 (5,88)	1 (3,33)
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	9 (16,07)	7 (13,73) [*]	4 (13,33)

Примітка. * – Статистично значуща різниця з показниками групи К (p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік обстежених жінок коливався від 18 до 35 років і в середньому становив у жінок основної групи (О) – 30,85±0,26 року, групи порівняння (П) – 30,96±0,25 року, а в контрольній групі (К) – 30,72±0,58 року.

Основною причиною звернення пацієнток до лікаря були аномальні вагінальні виділення зі статевих шляхів: у групі О – у 80,36% осіб і у групі П – у 84,31% обстежених, неприємний «рибний запах» – у 89,29% і 90,20% жінок відповідно, свербіж – у 41,07% і 41,18%, печія у ділянці зовнішніх статевих органів – у 21,42% і у 25,49%, набряклість слизової оболонки піхви – у 37,50% і 35,29% жінок відповідно. Понад дві третини жінок в обох групах мали поєднані скарги.

Досліджувані групи О і П не мали статистично значущих відмінностей за анамнестичними та клінічними особливостями:

- середнім віком і віковим розподілом;
- соціальним статусом;
- скаргами;
- віком менархе;
- тривалістю менструації та менструального циклу;
- кількістю менструальних циклів на рік;
- регулярністю та болісністю менструацій;
- обсягом крововтрати під час менструації;
- контрацептивною поведінкою;
- наявністю генітальних та екстрагенітальних захворювань;
- перенесеними урогенітальними інфекціями і оперативними втручаннями.

Це дозволило порівнювати результати ефективності застосованих методів лікування.

Під час аналізу вихідної загальної бактеріальної маси у цервіковагінальному біотопі виявлено, що у контрольній групі її вміст становив 6,21±0,14 ГЕ/мл, тоді як у пацієнток групи О дорівнював 6,79±0,16 ГЕ/мл (p<0,01), групи П – 6,65±0,14 ГЕ/мл (p<0,01). *Lactobacillus* у цервіковагінальному біотопі виявляли у 100% пацієнток у контролі, у 94,64% – у групі О, у 92,16% – у групі П. Середній абсолютний показник *Lactobacillus* у групі К становив 6,31±0,17 ГЕ/мл, тоді як у пацієнток групи О дорівнював 5,03±0,21 ГЕ/мл

(p<0,01, p_{o-n}>0,05), у групі П – 5,15±0,26 ГЕ/мл (p<0,01, p_{o-n}<0,01).

У цервіковагінальній мікробіоті обстежених пацієнток з цервіковагінальним дисбіозом та контрольної групи діагностували аероби (*Enterobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*), асоційовані анаероби (*Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp.* / *Leptotrihia spp.* / *Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae*), *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* і гриби роду *Candida spp.*

Найчастіше в основній групі і групі порівняння реєстрували *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* (98,21 і 94,12% відповідно), *Eubacterium spp.* (80,36 і 68,63% відповідно), *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* (64,29 і 54,90% відповідно), *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* (60,71 і 50,98% відповідно). Гриби роду *Candida spp.* були виявлені у всіх пацієнток груп О і П та у 20,00% жінок групи К (табл. 1).

Ureaplasma (urealyticum+parvum) у вагінальній мікробіоті пацієнток груп О і П визначали відповідно у 16,07 і у 13,73% жінок проти 13,33% у контрольній групі (p>0,05).

Як видно з табл. 2, абсолютний вміст у цервіковагінальній мікробіоті у діагностично значущих концентраціях (> 4 ГЕ/мл) мали лише бактеріальний вагіноз асоційовані анаероби та гриби роду *Candida spp.* (> 3 ГЕ/мл). У жінок основної групи і групи порівняння у цервіковагінальній мікробіоті за абсолютною концентрацією переважали *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* (6,54±0,18 і 6,35±0,27 ГЕ/мл проти 0,39±0,17 ГЕ у контрольній групі); *Eubacterium spp.* (3,34±0,28 і 3,54±0,35 проти 0,36±0,20 ГЕ/мл) і *Candida spp.* (4,16±0,13 і 4,22±0,15 проти 0,23±0,09 ГЕ/мл).

Абсолютний вміст у цервіковагінальній мікробіоті *Ureaplasma (urealyticum+parvum)* у всіх досліджуваних групах був діагностично незначущим (< 4 ГЕ/мл) і у пацієнток групи О дорівнював 0,30±0,12 ГЕ/мл, у групі П – 0,32±0,11 ГЕ/мл проти 0,31±0,15 ГЕ/мл у контролі (p>0,05).

Позаяк відносні показники кількісного оцінювання цервіковагінальної мікробіоти є більш точними та об'єктивними, тому що на них значно меншою мірою

Таблиця 2

Абсолютний вміст умовно-патогенних мікроорганізмів у цервіковагінальній мікробіоті обстежених жінок, М±SE (ГЕ/мл)

Умовно-патогенні мікроорганізми	Група		
	О, n=56	П, n=51	К, n=30
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	6,54±0,18 ^к	6,35±0,27 ^к	0,39±0,17
<i>Eubacterium spp.</i>	3,34±0,28 ^к	3,54±0,35 ^к	0,36±0,20
<i>Sneathia spp.</i> / <i>Leptotrihia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>	1,80±0,29 ^к	1,77±0,32 ^к	0,00±0,00
<i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veillonella spp.</i> / <i>Dialister</i>	2,21±0,30 ^к	2,45±0,39 ^к	0,25±0,17
<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	2,17±0,28 ^к	2,31±0,36 ^к	0,00±0,00
<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	2,11±0,25 ^к	2,41±0,33 ^к	0,33±0,18
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	2,08±0,35 ^к	2,25±0,41 ^к	0,10±0,10
<i>Atopobium vaginae</i>	1,99±0,31 ^к	1,44±0,30 ^к	0,11±0,06
<i>Candida spp.</i>	4,61±0,13 ^к	4,22±0,15 ^к	0,23±0,09
<i>Enterobacterium spp.</i>	0,27±0,11	0,26±0,11	0,17±0,12
<i>Streptococcus spp.</i>	0,18±0,08	0,25±0,10	0,15±0,08
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,14±0,07	0,11±0,07	0,07±0,07
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	0,30±0,12	0,32±0,11	0,31±0,15

Примітка. ^к – Статистично значуща різниця з показниками групи К (p<0,05).

Таблиця 3

Відносний вміст умовно-патогенних мікроорганізмів у цервіковагінальній мікробіоті обстежених пацієнток, М±SE (ГЕ/мл)

Умовно-патогенні мікроорганізми	Група		
	О, n=56	П, n=51	К, n=30
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	1,51±0,23 ^к	1,20±0,41 ^к	- 5,91±0,23
<i>Eubacterium spp.</i>	- 1,69±0,38 ^к	- 1,61±0,37 ^к	- 5,95±0,21
<i>Sneathia spp.</i> / <i>Leptotrihia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>	- 3,24±0,39 ^к	- 3,37±0,41 ^к	- 6,31±0,17
<i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veillonella spp.</i> / <i>Dialister</i>	- 2,93±0,34 ^к	- 2,74±0,39 ^к	- 5,98±0,23
<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	- 3,29±0,43 ^к	- 3,28±0,29 ^к	- 6,37±0,11
<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	- 3,50±0,39 ^к	- 3,87±0,30 ^к	- 6,04±0,18
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	- 2,96±0,47 ^к	- 2,90±0,55 ^к	- 6,21±0,19
<i>Atopobium vaginae</i>	- 3,04±0,42 ^к	- 3,71±0,36 ^к	- 6,20±0,19
<i>Enterobacterium spp.</i>	- 4,77±0,21 ^к	- 4,89±0,25 ^к	- 6,14±0,20
<i>Streptococcus spp.</i>	- 4,85± 0,21 ^к	- 4,90±0,26 ^к	- 6,16±0,21
<i>Staphylococcus spp.</i>	- 4,89±0,21 ^к	- 5,04±0,27 ^к	- 6,23±0,18

Примітка. ^к – Статистично значуща різниця з показниками групи К (p<0,05).

впливають варіабельність техніки взяття біоматеріалу та інші можливі технічні особливості, було проведено визначення відносного вмісту умовно-патогенних мікроорганізмів у цервіковагінальній мікробіоті обстежених пацієнток (табл. 3).

Відносні концентрації факультативних анаеробів, таких, як *Enterobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, не були діагностично значущими (<-3 ГЕ/мл). Як видно з табл. 3, діагностично значущі середні відносні концентрації серед бактеріальний вагіноз асоційованих облигатних анаеробів у групах О і П мали *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* (1,51±0,23 і 1,20±0,41 ГЕ/мл); *Eubacterium spp.* (- 1,69±0,38 і - 1,61±0,37 ГЕ/мл); *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* (- 2,93±0,34 і - 2,74±0,39 ГЕ/мл); *Peptostreptococcus spp.* (- 2,96±0,47 і - 2,90±0,55 ГЕ/мл). У групі К середні відносні концентрації усіх досліджуваних умовно-патогенних мікроорганізмів у жодному випадку не були діагностично значущими.

На останньому етапі аналізу цервіковагінальної мікробіоти була оцінена питома вага в групах дослідження пацієнток з умовно-патогенними мікроорганізмами в діагностично значущих концентраціях. Серед пацієнток груп О і П діагностично значущі концентрації *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.* мали відповідно 98,21 і 94,12% жінок; *Eubacterium spp.* – 60,71 і 70,59%; *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* – 50,00 і 56,86%; *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.* – 46,43 і 49,02%; *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* (46,43 і 49,02%); *Peptostreptococcus spp.* – 42,86 і 50,98%; *Atopobium vaginae* – 42,86 і 41,18%; *Sneathia spp.* / *Leptotrihia spp.* / *Fusobacterium spp.* – 35,71 і 37,25%; *Candida spp.* – 100 і 100% відповідно.

У групі К у цервіковагінальній мікробіоті жоден з досліджуваних умовно-патогенних мікроорганізмів у діагностично значущій концентрації не реєструвався.

Отже, усі пацієнтки груп О і П мали цервіковагінальний дисбіоз, викликаний бактеріальний вагіноз асоційо-

Кількість жінок у досліджуваних групах з вмістом у цервіковогінальній мікробіоті умовно-патогенних мікроорганізмів у діагностично значущих концентраціях, n (%)

Умовно-патогенні мікроорганізми	Група	
	О, n=56	П, n=51
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	55 (98,21)*	48 (94,12)*
<i>Eubacterium spp.</i>	34 (60,71)*	36 (70,59)*
<i>Sneathia spp.</i> / <i>Leptotrihia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>	20 (35,71)*	19 (37,25)*
<i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veillonella spp.</i> / <i>Dialister spp.</i>	26 (46,43)*	25 (49,02)*
<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	26 (46,43)*	25 (49,02)*
<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	28 (50,00)*	29 (56,86)*
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	24 (42,86)*	26 (50,98)*
<i>Atopobium vaginae</i>	24 (42,86)*	21 (41,18)*
<i>Candida spp.</i>	56 (100)*	51 (100)*
<i>Enterobacterium spp.</i>	0 (0,00)	0 (0,00)
<i>Streptococcus spp.</i>	0 (0,00)	0 (0,00)
<i>Staphylococcus spp.</i>	0 (0,00)	0 (0,00)
<i>Ureaplasma (urealyticum+parvum)</i>	0 (0,00)	0 (0,00)

Примітка. к – Статистично значуща різниця з показниками групи К (p<0,05).

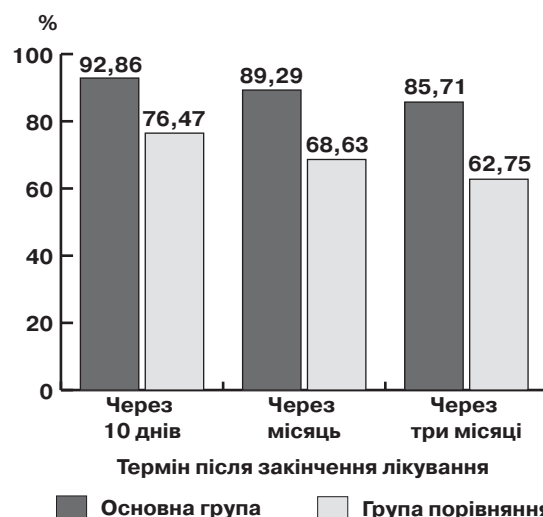
ваними бактеріями та дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Групи О і П були однорідні за клінічними проявами цервіковогінального дисбіозу та складом цервіковогінальної мікробіоти, що дозволило порівнювати їх під час вивчення ефективності топічного лікування обраними комбінованими препаратами.

Проведення місцевого лікування привело до купірування таких скарг, як печіння, свербіж, набряклість слизової оболонки піхви, неприємний «рибний» запах, у пацієнток основної групи на 2–3-й день, тоді як у групі порівняння – на 4–5-й. Пацієнтки і основної групи, і групи порівняння перестали скаржитися на аномальні вагінальні виділення у середньому на 5–6-й день від початку лікування. Але у жінок основної групи після завершення топічної терапії вони збереглися у 7,14% випадків, а в осіб групи порівняння – у 23,53% (ВШ 0,250 [0,075-0,834]), через місяць після завершення лікування – у 10,71% проти 31,37% (ВШ 0,263 [0,093–0,737]), через три місяці – у 14,29% проти 37,25% (ВШ 0,281 [0,110–0,718]).

Отже, клінічна ефективність препарату Тержинан® була вірогідно вищою, ніж вагінальних таблеток, які містять метронідазол та міконазол (рисунок).

Після санації піхви через місяць і через три місяці після закінчення лікування було проведено контрольне дослідження стану цервіковогінальної мікробіоти за допомогою ПЛР у режимі реального часу.

Через місяць після закінчення лікування середня концентрація загальної бактеріальної маси знизилася в основній групі з 6,79±0,16 до 6,28±0,07 ГЕ/мл (p_д>0,05), у групі П – з 6,65±0,14 до 6,43±0,13 ГЕ/мл (p_д>0,05; p_{о-п}>0,05). Привертає увагу те, що в основній групі без додавання препаратів з лактобактеріями середній абсолютний вміст *Lactobacillus* збільшився в 1,25 разу (з 5,03±0,21 до 6,28±0,05 ГЕ/мл; p_д<0,01), у групі П – в 1,16 разу (з 5,15±0,26 до 5,95±0,14 ГЕ/мл, p_д<0,01; p_{о-п}<0,03). У всіх 5,36% жінок групи О без наявності *Lactobacillus* у цервіковогінальному біотопі до початку лікування спостерігали самостійне відновлення їхньої кількості, тоді як у 7,84% хворих групи П без наявності *Lactobacillus* у цервікова-



Відсутність аномальних вагінальних виділень у динаміці після закінчення топічного лікування цервіковогінального дисбіозу, спричиненого бактеріальним вагінозом асоційованими бактеріями та дріжджоподібними грибами роду *Candida spp.*

гінальному біотопі до початку лікування відновлення їхнього пулу не спостерігали. Середній абсолютний показник *Lactobacillus* у групі К становив 6,31±0,17 ГЕ/мл, у пацієнток групи О дорівнював 5,03±0,21 ГЕ/мл (p_к<0,01, p_{о-п}>0,05), у групі П – 5,15±0,26 ГЕ/мл (p_к<0,01; p_{о-п}<0,01).

Проведення місцевого лікування за допомогою комбінованого препарату, який містить тернідазол, неоміцин, ністатин і сіль Na-метасульфобензоату преднізолону, привело до більш ефективної нормалізації складу цервіковогінальної мікробіоти, ніж використання вагінальних таблеток з метронідазолом і міконазолом (табл. 5).

Як видно з табл. 5, через три місяці після проведення лікування у групі О порівняно з групою П було зареєстровано вірогідно меншу кількість пацієнток з вмістом

Динаміка вмісту бактеріальний вагіноз асоційованих анаеробів та грибів роду *Candida* spp. у цервіковагінальній мікробіоті у діагностично значущих концентраціях після проведеного лікування, n (%)

Умовно-патогенні мікроорганізми	Група О, n=56		Група П, n=51		ВШо-п [95% ДІ] через один місяць	ВШ о-п [95% ДІ] через три місяця
	Через один місяць	Через три місяці	Через один місяць	Через три місяці		
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp.	5 (8,93)	6 (10,51)	14 (27,45)	17 (33,33)	0,259 [0,086–0,783]	0,240 [0,086–0,671]
<i>Eubacterium</i> spp.	1 (1,79)	3 (5,36)	7 (26,92)	10 (19,61)	0,114 [0,014–0,964]	0,232 [0,060–0,898]
<i>Sneathia</i> spp. / <i>Leptotrihia</i> spp. / <i>Fusobacterium</i> spp.	2 (3,57)	3 (5,36)	12 (23,53)	13 (25,49)	0,120 [0,025–0,569]	0,165 [0,044–0,621]
<i>Megasphaera</i> spp. / <i>Veillonella</i> spp. / <i>Dialister</i> spp.	3 (5,36)	6 (10,71)	13 (25,49)	15 (29,41)	0,165 [0,044–0,621]	0,288 [0,102–0,814]
<i>Lachnobacterium</i> spp. / <i>Clostridium</i> spp.	1 (1,79)	3 (5,36)	7 (13,73)	11 (21,57)	0,114 [0,014–0,964]	0,206 [0,054–0,787]
<i>Mobiluncus</i> spp. / <i>Corynebacterium</i> spp.	1 (1,79)	5 (8,93)	9 (17,65)	10 (19,61)	0,085 [0,010–0,696]	0,587 [0,127–1,269]
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	1 (1,79)	3 (5,36)	12 (23,53)	6 (11,76)	0,059 [0,007–0,473]	0,425 [0,100–1,795]
<i>Atopobium vaginae</i>	2 (3,57)	2 (3,57)	14 (27,45)	9 (17,55)	0,098 [0,021–0,456]	0,173 [0,035–0,843]
<i>Candida</i> spp.	1 (1,79)	2 (3,57)	10 (19,61)	17 (33,33)	0,075 [0,009–0,606]	0,779 [0,016–0,341]

бактеріальний вагіноз асоційованих анаеробів у цервіковагінальній мікробіоті у діагностично значущих концентраціях: *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp. – у 3,17 разу, *Eubacterium* spp. – у 3,66, *Sneathia* spp. / *Leptotrihia* spp. / *Fusobacterium* spp. – у 4,76, *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp. – у 2,75, *Lachnobacterium* spp. / *Clostridium* spp. – у 4,02, *Mobiluncus* spp. / *Corynebacterium* spp. – у 2,21, *Peptostreptococcus* spp. – у 2,19, *Atopobium vaginae* – у 4,92 разу, а кількість жінок з діагностично значущим вмістом дріжджоподібних грибів роду *Candida* spp. – у 9,34 разу.

Отже, у хворих основної групи (топічна терапія вагінальними таблетками Тержинан®) через місяць після закінчення лікування спостерігався позитивний клінічний ефект у 89,29% жінок і мікробіологічний ефект – у 91,07% пацієнток, через три місяці – у 85,71% і у 89,29% відповідно, тоді як у групі порівняння (топічна терапія вагінальними супозиторіями, що містять 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу) – через місяць після закінчення лікування відповідно у 68,63% і 72,55% і через три місяці – у 62,75% і 66,67% осіб.

Слід зазначити, що при використанні вагінальних таблеток Тержинан® 8,93% пацієнток скаржилися на незначне печіння у піхві у перші дні застосування препарату, що зникло при подальшій терапії й не потребувало відміни препарату. У групі порівняння при лікуванні вагінальними супозиторіями, що містять 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу, 9,80% пацієнток на тлі лікування відзначали зміни смаку і нудоту в останні дні лікування, 7,84% жінок – незначне печіння у піхві у перші дні застосування.

Отримані нами результати узгоджуються з результатами проспективного відкритого порівняльного дослідження В.І. Пирогової та співавторів (2018) із застосуванням комбінованих препаратів, які містять тернідазол, неомицин, ністатин і сіль Na-метасульфобензоату преднізолону або метронідазол і міконазол, у режимі топічної монотерапії [5]. Дослідники встановили вищу клінічну і мікробіологічну

ефективність у пацієнток із запальними захворюваннями нижнього відділу статевих органів (неспецифічний рецидивний вагініт і цервіцит) при використанні Тержинану®.

Чим можна пояснити більш високу ефективність, безпечність та комплаєнтність Тержинану® при лікуванні цервіковагінального дисбіозу, викликаного бактеріальний вагіноз асоційованими бактеріями та дріжджоподібними грибами роду *Candida*, порівняно з комбінованими препаратами, що містять метронідазол і міконазол?

За даними міжнародних рекомендацій, першою лінією лікування бактеріального вагінозу є застосування 5-нітроїмідазолу – метронідазолу та напівсинтетичного антибіотика групи лінкозамідів – кліндаміцину. Однак хоча спочатку ці засоби були ефективні ~ у 80% випадків, на сьогодні частота рецидивів після лікування цими препаратами надзвичайно висока. Так, частота рецидиву бактеріального вагінозу після припинення застосування метронідазолу, за даними літератури, становить 30%, протягом року – >50% [33]. Одним із запропонованих пояснень цих високих показників рецидивів є наявність біоплівки *G. vaginalis*.

Щільні біоплівки, що містять *G. vaginalis*, можуть бути лише перфорованими після перорального лікування метронідазолом, особливо при одночасному персистуванні *A. vaginae* [20]. Крім того, було виявлено, що *G. vaginalis* має активовані гени, які можуть відновлювати пошкодження ДНК, зумовлене антибіотиками. Це може призвести до високої частоти рецидивів після терапії [13]. Використання перерахованих вище антибактеріальних препаратів ще більше поглиблює дисбіотичний стан у цервіковагінальній мікробіоті, який погано піддається корекції. Усмоктування метронідазолу становить близько 50–60%, що пояснює негативні побічні ефекти при застосуванні цього препарату.

Тернідазол, що входить до складу Тержинану®, – єдиний з нітроїмідазолів, розроблений спеціально для вагінального застосування, слабо всмоктується зі слизових оболонок і не чинить системної дії. До тернідазолу чутливі

бактеріальний вагіноз асоційовані анаероби (*Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Helicobacter pylori*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mobilincus spp.*, *Bacteroides spp. ma in.*), найпростіші (*Trichomonas spp.*, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*), протисти (*Leishmania spp.*, *Giardia lamblia*) [2–4].

Слід зазначити, що терапевтичний ефект 5-нітроїмідазолів опосередковується біохімічним відновленням 5-нітрогрупи внутрішньоклітинними транспортними протеїнами анаеробних мікроорганізмів і найпростіших. Відновлена 5-нітрогрупа взаємодіє з ДНК клітини мікроорганізмів, пригнічує синтез їхніх нуклеїнових кислот, що приводить до загибелі бактерій, грибів або найпростіших. Однак при цьому також можливе часткове відновлення нітрогрупи воднем з гідроксильної групи (ОН) і утворення неактивного («неробочого») метаболіту, що частково знижує місцеву ефективність речовини.

Відмінною особливістю тернідазолу у ряді 5-нітроїмідазолів є те, що в його молекулі «тіло» залишається без змін, а змінюється тільки радикал: у бічному ланцюзі -CH₂-CH₂-ОН молекули додається проміжний метиленрадикал -CH₂-, внаслідок чого ланцюг стає довшим. При цьому група ОН віддаляється від «тіла» молекули, тим самим мінімізуючи «самовідновлення» 5-нітрогрупи. Отже, тернідазол порівняно з метронідазолом та орнідазолом при місцевому застосуванні стає більш активним щодо протеїнів анаеробних мікроорганізмів і найпростіших [32].

Друга складова Тержинану® – неоміцин, аміноглікозид I покоління, володіє бактерицидною активністю за рахунок пригнічення синтезу білків на рівні бактеріальних рибосом. Відповідно до інструкції препарату, чутливими до неоміцину є *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus Meti-S*, *Acinetobacter baumannii*, *Brahmella catarrhalis*, *Campylobacter*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Yersinia*. Неоміцин слабо всмоктується зі слизових оболонок і демонструє повільний розвиток резистентності мікрофлори [2–4].

Ністатин – полієновий антимікотик, підвищує свої протигрибкові властивості у кислому середовищі і при місцевому застосуванні діє переважно на *Candida spp.* Ністатин взаємодіє з ергостеролом клітинної мембрани грибів і утворює канали, через які життєво важливі цитоплазматичні компоненти виходять з внутрішньої частини грибової клітини назовні, що приводить до загибелі мікроорганізму. Ністатин рекомендований європейськими нормативними документами у якості першої лінії терапії хронічного кандидозу, спричиненого *C. glabrata*. Толерантність до ністатину чутливих грибів розвивається дуже повільно [4].

Більш виражений антимікотичний ефект при застосуванні Тержинану®, можливо, пов'язаний з тим, що протигрибкову дію чинить комбінація неоміцину сульфату з ністатином, за рахунок дії на різні сторони інтеграції ергостеролу їхня ефективність підсумовується. Завдяки різним механізмам дії на мікробну клітину ністатин і неоміцин певною мірою потенціюють дію один одного; це дозволяє знизити вміст активних речовин у препараті, підвищивши таким чином профіль його безпеки, і не застосовувати додаткові антимікотичні засоби. Тернідазол також сприяє протигрибковому ефекту, блокуючи синтез ергостеролу фунгальною клітиною [2–4]. Одним з важливих чинників успішності застосування Тержинану® як антифунгально-

го препарату є сучасна збережена популяційна чутливість цервіковагінальної мікобіоти до ністатину порівняно з іншими антимікотиками.

Неоміцин, тернідазол і ністатин за рахунок різних механізмів дії на мікробну клітину певною мірою потенціюють один одного, що дозволяє знизити вміст активних речовин у препараті, підвищивши таким чином профіль його безпеки. Важливим є й те, що неоміцин, тернідазол і ністатин не всмоктуються при місцевому застосуванні, і стійкість мікрофлори до них розвивається дуже повільно [2–4].

Висока мікробіологічна ефективність Тержинану® підтверджується результатами експериментальних досліджень А.М. Савичевої, Е.В. Спасивової (2017) [6]. Дослідники вивчали 516 штамів мікроорганізмів, виділених з піхви жінок репродуктивного віку при обробленні різними розведеннями Тержинану® *in vitro*. Більшість клінічних ізолятів *Candida albicans* були чутливі до препарату, досліджуваного як без розведення, так і в розведенні у 10 і 100 разів. Тержинан® без розведення і в розведенні 1:10 справляв 100% ефект на всі тестовані бактерії сімейства *Enterobacteriaceae*. Усі виділені клінічні штами *Gardnerella vaginalis* і *Atopobium vaginae* були чутливі до комбінації антибактеріальних препаратів, що входять до складу Тержинану®.

Включення до складу Тержинану® мікродоз преднізолону сприяє швидкому згасанню запальних явищ за рахунок зменшення проникності капілярів, нормалізації мікроциркуляції, зменшення ексудації. У результаті швидко купіруються біль, печіння, свербіж, гіперемія і набряк. Низька доза і зв'язаний стан (у вигляді солі Na-метасульфобензоату преднізолону) не приводять до характерного для стероїдів системного ефекту [2, 4]. Na-метасульфобензоату преднізолон погано всмоктується і швидко діє за рахунок виду солі.

Допоміжні речовини, що входять до складу препарату Тержинан®, такі, як крохмаль пшеничний 264 мг, лактоза q.s. до 1,2 г, кремнію діоксид колоїдний 6 мг, магнію стеарат 10 мг, карбоксиметилкрохмаль, чинять обволікаючу, заспокійливу дію, сприяють проникненню діючих речовин у вагінальні складки, забезпечують місцевий протизапальний ефект.

ВИСНОВКИ

Переважання у клінічній практиці цервіковагінальних дисбіозів змішаної етіології (~ 80%), спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами, обґрунтовує доцільність використання комбінованих препаратів, які здатні впливати на широкий спектр можливих патогенів.

Тержинан® є високоефективним топічним препаратом для лікування цервіковагінальних дисбіозів, викликаних бактеріальний вагіноз асоційованою мікрофлорою та дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Важливою перевагою при застосуванні Тержинану® є ефективне відновлення лактофлори після закінчення лікування.

Відкритий порівняльний аналіз ефективності монотерапії вагінальними таблетками Тержинан® при цервіковагінальному дисбіозі, викликаному бактеріальний вагіноз асоційованою мікрофлорою та дріжджоподібними грибами роду *Candida*, порівняно з вагінальними супозиторіями, які містять метронідазол і міконазол, демонструє статистично значущі клінічні та мікробіологічні переваги використання Тержинану®.

Тержинан® має високий профіль безпеки і комплаєнтності, який зумовлений унікальними особливостями фармакокінетики і фармакодинаміки складових даного комбінованого препарату.

Сведения об авторе

Носенко Елена Николаевна – КНП «Родильный дом № 7», ООО «Клиника репродуктивной медицины «Надя Одеса», Кафедра акушерства и гинекологии Одесского национального медицинского университета, 65080, г. Одесса, ул. Космонавтов, 11/13; тел.: (050) 638-38-28. E-mail: nosenko.olena@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7089-2476>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Калугина ЛВ, Татарчук ТФ, Шакало ИН, Герман ДГ. Неспецифический вульвовагинит смешанной этиологии: местное лечение – терапия выбора. Репродуктивная эндокринология. 2016;1(27):94-100.
2. Мамчур ВИ, Дронов СН. Тержинан глазами фармаколога: инновационный подход к терапии вагинитов различного генеза. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2015;9(95):50–57.
3. Мороз ВА. Фармакологические аспекты использования комбинированных противомикробных средств в лечении инфекций женской половой сферы. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2010;1-2:184-191.
4. Носенко ЕН, Москаленко ТЯ, Смирнова ЕВ, Рутинская АВ. Комплексное лечение дисбиоза вагинальной экосистемы, вызванного условно-патогенной бактериальной и грибковой флорой. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2018;4(117):41-49.
5. Пирогова ВІ, Шурпяк СО, Фейта ЮР, Малачинська МІ, Кузь НМ. Порівняльне дослідження ефективності топічної терапії комбінованими препаратами змішаних вагінітів, асоційованих з цервіцитами. Здоров'я жінки. 2018;6:42-49.
6. Савичева АМ, Спасибова ЕВ. Действие комбинированного препарата Тержинан® на микроорганизмы, выделенные из урогенитального тракта женщин. Опыт in vitro. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; LXVI;5:21-26.
7. Al-Nasiry S, Ambrosino E, Schlaepfer M, Morr SA, Wieten L, Voncken JW, et al. The Interplay Between Reproductive Tract Microbiota and Immunological System in Human Reproduction. Front Immunol. 2020; 11: 378. Published online 2020 Mar 16. doi: 10.3389/fimmu.2020.00378.
8. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med. 1983;74(1):14–22. doi: 10.1016/0002-9343(83)91112-9.
9. Anahtar MN, Gootenberg DB, Mitchell CM, Kwon DS. Cervicovaginal microbiota and reproductive health: the virtue of simplicity. Cell Host and Microbe. 2018; 23:159–68. 10.1016/j.chom.2018.01.013.
10. Barrientos-Durán A, Fuentes-Lpez A, de Salazar A, Plaza-D az J, Garc a Julio. Reviewing the Composition of Vaginal Microbiota: Inclusion of Nutrition and Probiotic Factors in the Maintenance of Eubiosis. Nutrients. 2020 Feb; 12(2): 419. Published online 2020 Feb 6. doi: 10.3390/nu12020419.
11. Beghini J, Linhares IM, Giraldo PC, Ledger WJ, Witkin SS. Differential expression of lactic acid isomers, extracellular matrix metalloproteinase inducer, and matrix metalloproteinase-8 in vaginal fluid from women with vaginal disorders. BJOG. 2015;122(12):1580–1585. doi: 10.1111/1471-0528.13072.
12. De Seta F, Campisciano G, Zanotta N, Ricci G, Comar M. The Vaginal Community State Types Microbiome-Immune Network as Key Factor for Bacterial Vaginosis and Aerobic Vaginitis. Front Microbiol. 2019;10:2451. Published online 2019 Oct 30. doi: 10.3389/fmicb.2019.02451.
13. Deng ZL, Gottschick C, Bhuju S, Masur C, Abels C, Wagner-Dobler I. Metatranscriptome Analysis of the Vaginal Microbiota Reveals Potential Mechanisms for Protection against Metronidazole in Bacterial Vaginosis. mSphere. 2018;3:e00262-18. doi: 10.1128/mSphereDirect.00262-18.
14. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schutte UM, Zhong X, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. Sci Transl Med. 2012 May 2;4(132):132ra52. doi: 10.1126/scitranslmed.3003605.
15. Hardy L, Jaspers V, Van den Bulck M, Buyze J, Mwambarangwe L, Musengamana V, et al. The presence of the putative Gardnerella vaginalis sialidase A gene in vaginal specimens is associated with bacterial vaginosis biofilm. PLoS ONE. 2017;12(2):e0172522. doi: 10.1371/journal.pone.0172522.
16. Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2020; 19: 5. Published online 2020 Jan 28. doi: 10.1186/s12941-020-0347-4.
17. Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. Fertil Steril. 2018;110:327–336. 10.1016/j.fertnstert.2018.06.036.
18. Lewis WG, Robinson LS, Gilbert NM, Perry JC, Lewis AL. Degradation, foraging, and depletion of mucus sialoglycans by the vagina-adapted Actinobacterium Gardnerella vaginalis. J Biol Chem. 2013;288(17):12067–12079. doi: 10.1074/jbc.M113.453654.
19. Mason MJ, Winter AJ. How to diagnose and treat aerobic and desquamative inflammatory vaginitis. Sex Transm Infect. 2017 Feb; 93(1):8-10. doi:10.1136/sextrans-2015-052406.
20. Morrill S, Gilbert NM, Lewis AL. Gardnerella vaginalis as a Cause of Bacterial Vaginosis: Appraisal of the Evidence From in vivo Models. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 10: 168. Published online 2020 Apr 24. doi: 10.3389/fcimb.2020.00168.
21. Nelson TM, Borgogna J-LC, Brotman RM, Ravel J, Walk ST, Yeoman CJ. Vaginal biogenic amines: biomarkers of bacterial vaginosis or precursors to vaginal dysbiosis? Front Physiol. 2015;6:253. 10.3389/fphys.2015.00253.
22. Parnell LA, Briggs CM, Mysorekar IU. Maternal microbiomes in preterm birth: recent progress and analytical pipelines. Semin Perinatol. 2017;41:392–400. 10.1053/j.semperi.2017.07.010.
23. Petrova MI, Lievens E, Malik S, Imholz N, Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. Front Physiol. 2015;6:81. doi: 10.3389/fphys.2015.00081.
24. Piyathilake CJ, Ollberding NJ, Kumar R, Macaluso M, Alvarez RD, Morrow CD. Cervical Microbiota Associated with Higher Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women Infected with High-Risk Human Papillomaviruses. Cancer Prev Res. 2016;9:357–366. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0350.
25. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci. 2011;108 (Supplement 1):4680–4687. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
26. Schellenberg JJ, Patterson MH, Hill JE. Gardnerella vaginalis diversity and ecology in relation to vaginal symptoms. Res Microbiol. 2017;168(9–10):837–844. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.011.
27. Severi E, Hood DW, Thomas GH. Sialic acid utilization by bacterial pathogens. Microbiology. 2007;153(9):2817–2822. doi: 10.1099/mic.0.2007/009480-0.
28. Srinivasan S, Hoffman NG, Morgan MT, Matsen FA, Fiedler TL, Hall RW, et al. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. PLoS ONE. 2012;7:e37818. 10.1371/journal.pone.0037818.
29. Torcia MG. Interplay among vaginal microbiome, immune response and sexually transmitted viral infections. Int J Mol Sci. 2019;20:E266. 10.3390/ijms20020266.
30. Van de Wijert JHHM, Jaspers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. Res Microbiol. 2017;168:859–864. 10.1016/j.resmic.2017.02.003.
31. Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, Jayaram A, Ledger WJ, Forney LJ. Influence of Vaginal Bacteria and d- and l-Lactic Acid Isomers on Vaginal Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer: Implications for Protection against Upper Genital Tract Infections. mBio. 2013;4(4):e00460-13; DOI: 10.1128/mBio.00460-13.
32. Zilnyte M, Venclovas V, Zvirbliene A, Pleckaityte M. The cytolytic activity of vaginolysin strictly depends on cholesterol and is potentiated by human CD59. Toxins. 2015;7(1):110–128. doi: 10.3390/toxins7010110.
33. Workowski K, Berman S. Centers for disease control and prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR. Recomm. Rep. 2010;59;12: 1–110.

Статья поступила в редакцию 09.09.2020

Влияние витамина D на риски развития рака грудной железы (Обзор литературы)

А.А. Самусева¹, О.В. Пономарева^{1,2}, В.В. Зайчук³

¹Национальная медицинская академия последиипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

²Киевский городской клинический онкологический центр

³Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Витамин D относится к группе жирорастворимых витаминов и принимает участие в поддержании гомеостаза кальция и фосфора. В последнее время все больше исследований направлено на изучение влияния витамина D на риски развития и течение различных заболеваний, таких, как сахарный диабет, рак грудной железы, рак толстой кишки, сердечно-сосудистые болезни и т. д. Существует ряд механизмов, с помощью которых витамин D способен влиять на течение рака. К таким механизмам относятся: индукция апоптоза, стимуляция дифференцировки клеток, противовоспалительные и антипролиферативные эффекты и ингибирование ангиогенеза, инвазия и метастазирование.

Говоря отдельно о раке грудной железы, следует отметить, что наличие рецепторов витамина D в ткани грудной железы было описано еще в начале 1980-х годов. На сегодня связь между статусом витамина D и риском развития рака грудной железы остается все еще неоднозначной. Отмечается, что дефицит витамина D часто встречается у пациентов с раком грудной железы, и некоторые данные свидетельствуют о том, что низкий уровень витамина D повышает риск развития или прогрессирования заболевания. Рак грудной железы является гетерогенным заболеванием. Несмотря на то что у ряда молекулярных подтипов рака грудной железы есть изученные мишени для терапии, для наиболее агрессивных опухолей молекулярные мишени еще не определены. В связи с этим приоритетное направление имеют исследования, направленные на изучение предикторов рака грудной железы и потенциальных мишеней для терапии. Среди множества факторов, влияющих на риски развития рака грудной железы, меньше чем на половину из них возможно повлиять. Это делает их более ценными для практической медицины, однако требует более детального изучения.

В статье представлен обзор публикаций, посвященных исследованию влияния витамина D на риски развития и течения рака грудной железы.

Ключевые слова: рак грудной железы, витамин D, эргокальциферол, холекальциферол.

Role of vitamin D on risks of breast cancer (Review)

A.A. Samusieva, O.V. Ponomarova, V.V. Zaichuk

Vitamin D is vitamin from the group of fat-soluble vitamins and is involved in maintaining calcium and phosphorus homeostasis. Recently, more and more studies are about the effect of vitamin D on the various diseases, such as diabetes, breast cancer, colon cancer, cardiovascular diseases, etc. There are a number of mechanisms by which vitamin D can influence the cancer. Such mechanisms include: induction of apoptosis, stimulation of cell differentiation, antiinflammatory and antiproliferative effects and inhibition of angiogenesis, invasion and metastasis.

Speaking separately about breast cancer, it should be noted that the presence of vitamin D receptors in breast tissue was described in the early 1980s. Currently, the relationship between vitamin D status and the risk of developing breast cancer is still mixed. Vitamin D deficiency is common in patients with breast cancer, and some evidence suggests that low levels of vitamin D increase the risk of developing or progressing the disease. Breast cancer is a heterogeneous disease, despite the fact that a number of molecular subtypes of breast cancer have known targets for therapy, for the most aggressive tumors, molecular targets have not yet been determined. In this regard, the priority have research which study predictors of breast cancer and potential targets for therapy. Among the many factors that influence the risks of breast cancer, less than half of them can be modified. This makes them more valuable for practical medicine, but requires more detailed study.

The article presents a review of publications devoted to the study of the effect of vitamin D on the risks of development and course of breast cancer.

Keywords: breast cancer, Vitamin D, ergocalciferol, cholecalciferol.

Вплив вітаміну D на ризики розвитку раку грудної залози (Огляд літератури)

А.А. Самусева, О.В. Пономарева, В.В. Зайчук

Вітамін D належить до групи жиророзчинних вітамінів і бере участь у підтриманні гомеостазу кальцію і фосфору. Останнім часом все більше досліджень направлені на вивчення впливу вітаміну D на ризики розвитку і перебіг різних захворювань, таких, як цукровий діабет, рак грудної залози, рак товстої кишки, серцево-судинні хвороби та ін. Існує низка механізмів, за допомогою яких вітамін D здатний впливати на перебіг раку. До таких механізмів належать: індукція апоптозу, стимуляція диференціювання клітин, протизапальні і антипролиферативні ефекти й інгибування ангиогенезу, інвазія і метастазування.

Говорячи окремо про рак грудної залози, слід зазначити, що наявність рецепторів вітаміну D у тканині грудної залози було описано ще на початку 1980-х років. На сьогодні зв'язок між статусом вітаміну D і ризиком розвитку раку грудної залози залишається все ще неоднозначним. Відзначається, що дефіцит вітаміну D часто зустрічається у пацієнтів з раком грудної залози, і деякі дані свідчать про те, що низький рівень вітаміну D підвищує ризик розвитку або прогресування захворювання. Рак грудної залози є гетерогенним захворюванням. Незважаючи на те що у низці молекулярних підтипів раку грудної залози є вивчені мішені для терапії, для найбільш агресивних пухлин молекулярні мішені ще не визначені. У зв'язку з цим пріоритетний напрямок мають дослідження, спрямовані на вивчення предикторів раку грудної залози і потенційних мишеней для терапії. Серед безлічі факторів, що впливають на ризики розвитку раку грудної залози, менше ніж на половину з них можливо впливати. Це робить їх більш цінними для практичної медицини, проте вимагає більш детального вивчення.

У статті наведено огляд публікацій, що присвячені дослідженню впливу вітаміну D на ризики розвитку і перебігу раку грудної залози.

Ключові слова: рак грудної залози, вітамін D, ергокальциферол, холекальциферол.

Витамин D – это группа биологически активных веществ, которые являются жирорастворимыми и играют роль в гомеостазе кальция и фосфора. Впервые витамин D был идентифицирован американским биохимиком Эльмером Вернером Макколлумом после того, как в 1918 году ветеринар Эдвард Мелленби заметил, что рахитом не болеют собаки, в питании которых есть рыбий жир [1]. Для объяснения этого явления Э.В. Макколлум поставил эксперимент, в ходе которого был обнаружен неизвестный до этого витамин. Это – четвертый в истории науки открытый витамин, который обозначен четвертой буквой латинского алфавита – D.

После того как витамин D был структурно идентифицирован и синтезирован химически из дрожжей, его стали добавлять в молоко в дозе 400 МЕ на литр [2]. В то время считалось, что витамин D, синтезированный из дрожжей, был идентичен витамину D, вырабатываемому кожей. Позднее было замечено, что витамин D, синтезированный из дрожжей, обладает слабым антирахитическим действием у цыплят в отличие от антирахитического действия масла печени трески [3]. Дальнейшие эксперименты позволили идентифицировать витамин D из кожи свиньи, который был отличен от известного уже витамина D. Чтобы обозначить отличие, витамин D из дрожжей классифицировали как D2, а из кожи свиньи и человека – как D3.

Рак грудной железы (РГЖ) является наиболее распространенным злокачественным заболеванием у женщин [4]. По данным International Agency for Research on Cancer, за 2018 год зарегистрировано 2,09 млн случаев РГЖ (рис. 1). Существует множество факторов, которые в разной степени модифицируют риск развития РГЖ. К ним относятся возраст, наличие генетических мутаций генов BRCA1 и BRCA2, репродуктивный анамнез (ранний возраст менархе, поздняя менопауза и т.д.), прием экзогенных гормонов, образ жизни (курение, употребление алкоголя, ожирение и т.д.) [5].

Профилактика РГЖ остается проблемным вопросом в медицине.

Патофизиология витамина D в организме

Основная роль витамина D – это модулятор гомеостаза кальция и остеосинтеза, что способствует правильному функционированию иммунной, нервной и мышечной систем. Полноценную дозу витамина D трудно получить с помощью питания, так как не многие продукты содержат этот витамин. Кожный синтез витамина D является основным его природным источником [6].

Витамин D в коже синтезируется под воздействием ультрафиолетового излучения B (длина волны 290–315 нм) из 7-дегидрохолестерина (провитамина витамина D3). Считается, что кратковременное воздействие солнечного света на лицо и руки эквивалентно употреблению 200 МЕ (5 мкг) витамина D. Воздействие солнечного света на все тело,

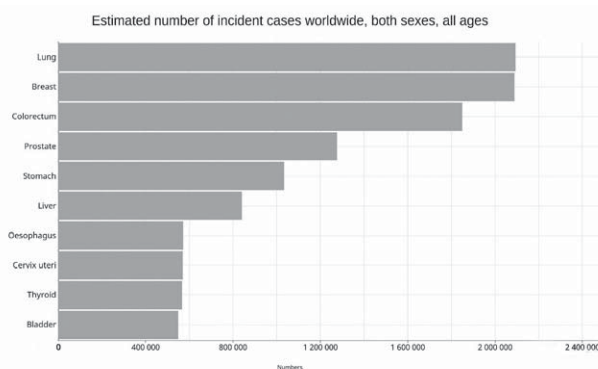


Рис. 1. Данные International Agency for Research on Cancer за 2018 год

вызывающее легкую эритему, повышает концентрацию 25-гидроксивитамина D в плазме крови, эквивалентную длительному ежедневному приему 1000 МЕ (250 мкг) витамина D [7]. Проникновение эффективных ультрафиолетовых лучей в кожу зависит от многих факторов, таких, как тип одежды, наличие барьеров (солнцезащитный крем, оконное стекло и т.д.) и количество меланина в коже.

Оба витамина D – D2 (эргокальциферол) и D3 (холекальциферол) – подвергаются последовательному гидроксильрованию в печени и почках (рис. 2 и 3). Первое гидроксильрование дает 25-гидроксивитамин D, а второе – активный гормон, 1,25-дигидроксивитамин D. После этого 1,25-дигидроксивитамин D попадает в кровь к внутриклеточным рецепторам, которые регулируют транскрипцию генов и тем самым стимулируют абсорбцию кальция и дифференцировку энтероцитов, а также регулируют функции гемопоэтических клеток и остеобластов, а также подавляют работу паращитовидных желез. Уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови ниже 20 нг/мл считается дефицитом, а выше 150 нг/мл – токсичным уровнем. Оптимальным принято считать уровень от 30 до 60 нг/мл [8]. В норме у здоровых людей в результате воздействия солнечного света не происходит интоксикации витамином D. Недостаточность или увеличение количества витамина D в организме приводит к различным патологическим состояниям.

Эпителиальные клетки грудной железы обладают схожей с почками ферментной системой, которая, вероятно, может осуществлять влияние витамина D на РГЖ.

Ситуация в Украине

По данным Бюллетеня Национального канцер-реестра Украины, за 2018 год зарегистрировано 14 872 новых случая РГЖ у женщин [10]. Касательно возрастной статистики, Украина не является исключением из мировых данных: в возрастной группе 18–29 лет РГЖ входит в пятерку на-

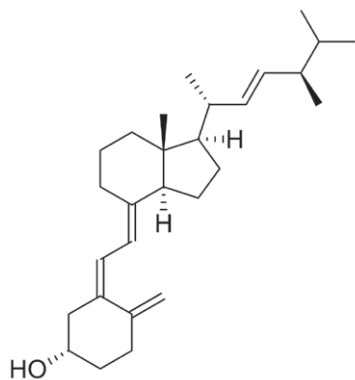


Рис. 2. Эргокальциферол (C28H44O)

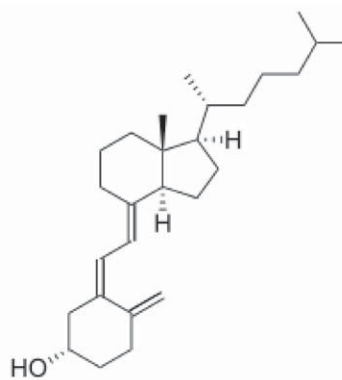


Рис. 3. Холекальциферол (C27H44O)

иболее распространенных нозологий рака у женщин, в группе 30–74 года занимает первое места, в группе старше 75 лет – второе место.

В Украине проводилось исследование дефицита и недостаточности витамина D, в котором принимали участие 1209 жителей разных регионов Украины в возрасте от 50 до 89 лет. У обследованных определяли уровень витамина D в сыворотке крови. Результаты исследования показали наличие дефицита витамина D у 80,3% особ, а у 13,6% – недостаточность данного витамина. Оптимальный уровень был выявлен у 6,1% обследованных. Исследователи обнаружили влияние региона проживания на уровень витамина D – самые низкие показатели были выявлены у жителей западных регионов Украины, а самые высокие – у жителей южных регионов. У женщин уровень витамина D в сыворотке крови оказался ниже, чем у мужчин; также самые низкие показатели были выявлены среди участников с дефицитом массы тела и тяжелым ожирением [11].

В 2013 году были созданы Методические рекомендации по лечению и профилактике дефицита витамина D у населения стран Центральной Европы. Согласно основным пунктам документа, дозы витамина D, рекомендованные для населения, такие:

Взрослые (старше 18 лет) и люди старшей возрастной группы:

- 800–2000 МЕ/сут (в зависимости от массы тела), рекомендовано с сентября по апрель;
- Пожилым людям 800–2000 МЕ/сут, в течение всего года.

Взрослые (старше 18 лет) и люди старшей возрастной группы с ожирением (индекс массы тела 30 кг/м² и более):

- 1600–4000 МЕ/сут (в зависимости от степени ожирения), в течение всего года;
- Умеренная инсоляция при пероральном приеме витамина D безопасна.
- Витамин D и рак грудной железы.

Существует ряд механизмов, через которые витамин D может оказывать влияние на РГЖ:

- Уменьшение пролиферации клеток, увеличение созревания клеток и апоптоза
- Подавление воспаления, уменьшение накопления клеток воспаления
- Угнетение ренин-ангиотензиновой системы, восстановление клубочкового фильтрационного барьера
- Угнетение ангиогенеза, регуляция секреции и действия инсулина.

В исследовании, которое проводили K.W. Colston et al. (1989) у 136 пациенток с РГЖ, у которых иммуногистохимически определяли наличие рецепторов 1,25-дигидроксивитамина D на опухолевых клетках, была выявлена зависимость длительности безрецидивной выживаемости с наличием рецепторов 1,25-дигидроксивитамина D; у рецептор-позитивных пациенток безрецидивная выживаемость была более длительной (CI = 4,01; p<0,05) [9].

В исследовании E.M. John et al. (1999) принимали участие 5009 белых женщин, проживающих в США, из которых 190 женщин – с РГЖ в анамнезе. Авторы изучали влияние солнечного света и потребления витамина D на риск развития РГЖ с учетом возраста, образования, возраста менархе, возраста наступления менопаузы, индекса массы тела, потребления алкоголя и уровня физической активности. Исследование выявило влияние солнечного света и потребления витамина D на риск возникновения РГЖ в виде его снижения [12].

Примечательным является исследование A.E. Millen et al. (2009), в котором принимали участие 71 662 женщины из Women's Health Initiative Observational Study (WHIOS).

Изучали связь между инвазивным РГЖ в постменопаузе и следующими факторами: регион, в котором родилась женщина, регион проживания в 15 лет, в 35 лет, регион проживания при участии в WHIOS и ряд других факторов. Исследование не показало различия в рисках развития РГЖ при проживании в разных регионах в разные периоды жизни. Однако женщины, сообщавшие о том, что проводят меньше 30 мин в день на улице в дневное время, имели на 20% (95% CI: 2–41%; p=0,001) выше риск возникновения РГЖ по сравнению с женщинами, проводившими более 2 ч в день на улице в дневное время. Это указывает на связь времени, проведенного вне дома, и риска развития РГЖ и возможного защитного влияния витамина D на возникновение РГЖ [13].

В мета-анализе P. Chen et al. (2010) изучали данные исследований по общему влиянию потребления витамина D (11 исследований), уровней циркулирующих 25-гидроксивитамина D (7 исследований) и 1,25-дигидроксивитамина D (3 исследования), а также отдельно были изучены результаты исследования влияния потребления кальция на риск развития РГЖ (15 исследований). Мета-анализ показал наличие обратной связи между потреблением витамина D и риском развития РГЖ, сравнивали высокий и низкий уровни потребления витамина D (RR 0,91; 95% CI: 0,85–0,97). Также обнаружена связь самого высокого квантиля 25-гидроксивитамина D со снижением риска развития РГЖ на 45% (OR=0,55; 95% CI: 0,38–0,80) в сравнении с самым низким квантилем. Значимой связи между уровнем 1,25-дигидроксивитамина D и РГЖ не было выявлено (OR=0,99; 95% CI: 0,68–1,44). Была определена связь между потреблением кальция и РГЖ в форме снижения риска развития РГЖ на 19% (RR=0,81; 95% CI=0,72–0,90) у лиц с высоким квантилем потребления в сравнении с низким квантилем [14].

В 2013 году D. Wang et al. провели мета-анализ 14 исследований, в которых суммарно исследовали 9110 случаев РГЖ и 16 244 контрольных случая. Выявлено обратно пропорциональную связь уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови и риска развития РГЖ (RR=0,845; 95% CI: 0,750–0,951). Анализ зависимости дозы и ответа показал, что с увеличением концентрации в крови 25-гидроксивитамина D на 25 нг/мл на 3,2% снижался риск возникновения РГЖ [15].

В 2018 году J.L. Tommie et al. провели мета-анализ, посвященный поиску связи между низким уровнем витамина D в сыворотке/плазме крови и повышенным риском развития трижды негативного РГЖ. Анализу подлежали 14 исследований с суммарным количеством случаев РГЖ 13135. Результаты исследований показали наличие связи между низким уровнем витамина D и повышенным риском развития трижды негативного РГЖ [16].

T.W.R. Hiller et al. в своем мета-анализе (2020) изучали влияние солнечного излучения на риск возникновения РГЖ. В мета-анализ были включены данные 14 исследований. Ученые не рассматривали отдельно обменные процессы, происходящие при этом в коже и организме в целом, однако их данные примечательны тем, что была выявлена зависимость снижения риска развития РГЖ от пребывания на солнце 1 ч в день в течение летнего периода в сравнении с пребыванием менее 1 ч (RR=0,84; 95% CI: 0,77–0,91). Пребывание под солнцем 2 и более часов в день в течение летнего периода не показало преимуществ [17].

ВЫВОДЫ

Рак грудной железы (РГЖ) – гетерогенное заболевание, причинами развития которого является ряд факторов, однако не все из них возможно модифицировать. Витамин D играет потенциальную роль в первичной профилактике и в коррекции рисков возникновения рецидива РГЖ. Употребление витамина D в пище и доза солнечного света являются

контролируемыми и изменяемыми факторами образа жизни. Ряд исследований и мета-анализов показывают влияние витамина D на риск развития РГЖ, однако остается много вопросов о механизмах влияния, оптимальном уровне витамина в организме и дозах, способных влиять на риск развития РГЖ. Для предупреждения дефицита витамина D у населения существуют методики фортификации продуктов (комплексное обогащение продуктов нутриентами) – в Ев-

ропе есть фортифицированный апельсиновый сок, сыры и т.д. Также стоит учитывать, что увеличивая время контакта с солнечным светом, будут повышаться риски развития рака кожи.

Эти вопросы существенны для практической медицины, ответы на которые позволят выработать алгоритм коррекции получаемой дозы витамина D с целью профилактики РГЖ и снижения рисков рецидива данного заболевания.

Сведения об авторах

Самусева Анастасия Андреевна – Кафедра онкологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, Украина, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: 098) 835-38-07. E-mail: a_samusieva@yahoo.com
<https://orcid.org/0000-0003-2222-1683>

Пономарева Ольга Владимировна – Отделение № 1 Киевского городского клинического онкологического центра, кафедре онкологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, Украина, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9
<https://orcid.org/0000-0003-3508-6687>

Зайчук Виталий Владимирович – Кафедра онкологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г. Шевченко, 13
<https://orcid.org/0000-0001-9311-7221>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McCollum E.F., Simmonds N., Becker, J.E., and Shipley, P.G. 1922. Studies on experimental rickets; and experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J. Biol. Chem.* 53:293–312.
2. Hess A.F. 1929. Rickets including osteomalacia and tetany. Lea & Febiger. Philadelphia, Pennsylvania, USA. 401–429.
3. Rajakumar K. 2003. Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics.* 112:132–135.
4. [Internet] WHO: Geneva, Switzerland. Breast cancer. <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>
5. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. 2017. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci* 13(11):1387–1397.
6. Haddad J.G. 1992. Vitamin D solar rays, the Milky Way, or both? *N Engl J Med.* 326:1213-5.
7. Lowe K.E, Maiyar achéal, Norman A.W. 1992. Vitamin D-mediated gene expression. *Crit Rev Eukaryotic Gene Expression.* 2(1):65–109.
8. Acevedo F., Pe'rez V., Pe'rez-Sepulveda A. et al. 2016. High prevalence of vitamin D deficiency in women with breast cancer: the first Chilean study. *Breast.* 29:39-43.
9. Colston K.W., Berger U., Coombes R.C. 1989. Possible role for vitamin D in controlling breast cancer cell proliferation. *Lancet.* 1:188–191.
10. Федоренко З.П., Гулка Л.О., Михайлович Ю.Й. та інші. 2020. Рак в Україні, 2018-2019. Бюлетень Національного канцер-реєстру України №21.
11. Купріненко Н. 2016. Дефіцит вітаміну D та йоду: вплив на здоров'я та старіння людини. Біль. *International Journal of Endocrinology.* 3(75): 82-88.
12. John E.M., Schwartz G.G., Dreon D.M., et al. 1999. Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1975 to 1992. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8(5):399–406.
13. Millen A.E., Pettinger M., Freudenheim J.L. et al. 2009. Incident invasive breast cancer, geographic location of residence, and reported average time spent outside. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 18(2): 495- 507.
14. Chen P., Hu P., Xie D., et al. 2010. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 121: 469–477.
15. Wang D., Vélez de-la-Paz O.I., Zhai J.-X. et al. 2013. Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Tumor Biol.* 34:3509–3517.
16. Tommie J.L., Pinney S.M., Normansen-Rivers L.A. 2018. Serum vitamin D status and breast cancer risk by receptor status: a systematic review. *Nutr Cancer* 70(5):804–820.
17. Hiller T.W.R., O'Sullivan D.E., Brenner D.R. 2020. Solar ultraviolet radiation and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 128(1): 16002.

Статья поступила в редакцию 12.06.2020

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

Материалы исследования должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором оно было выполнено, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати.

На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес предприятия, номера телефонов (служебный), степень, звание, должность. Обязательно наличие контактного телефона автора/ов, с которым/и редакция может общаться по возникшим вопросам.

1. Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2 экземплярах, которые подписаны всеми авторами.

2. Каждый автор должен указать свои данные на украинском или русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный телефон или адрес электронной почты).

3. УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название

организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.

4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.

- заглавия научных статей должны быть информативными.
- в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения.
- в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций, кроме 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.

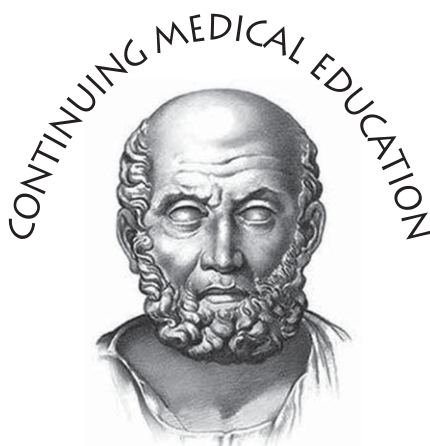


**ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ
БЕЗПЕРЕРВНОЇ
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ
ЛІКАРІВ
ТА ФАРМАЦЕВТІВ**



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

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



HIPPOCRATES

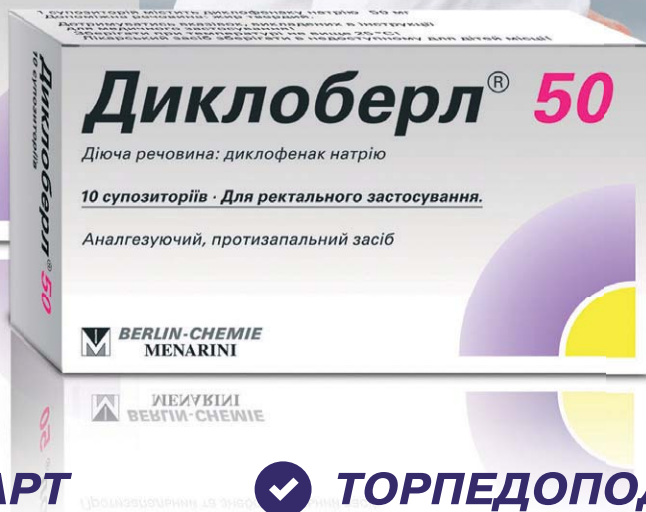
**Навчання доступне в будь-якій точці
і в будь-який зручний час при наявності інтернету**

*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:** Супозиторіїв містять диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. Больовий синдром з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит. Напади мігрені. Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісними відчуттями, наприклад, при фарингитозиніті, отиті.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу, що перелічені у розділі «Склад». Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням НПЗП. Гостра 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® супозиторіїв 50 та 100 мг. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування найнижчої ефективної дози впродовж найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів. Не застосовувати внутрішньо, тільки для ректального введення. Супозиторіїв потрібно вводити у пряму кишку якомога глибше, бажано після очищення кишечника. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу. Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми. Для уникнення нічного болю або ранкової скутості до застосування препарату вдень призначати Диклоберл® 100 у вигляді ректальних супозиторіїв перед сном (добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг). При першій дисменорей добову дозу підбирати 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 больових 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 трансаміназ у крові, психотичні розлади, депресія, відчуття тривоги, безсоння, нічні жахіття та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® супозиторіїв 100 мг від 04.02.2020 № 236 та 50 мг від 04.02.2020 № 236). Перед призначенням обов'яз-

ково уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Виробник.** Диклоберл® супозиторіїв 50 мг та 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Бер 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 ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. За результатами роздрібного 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"/"Фармстандарт" компанії "Proxima Research".

2. Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan;28(1):163-78 Jan;28(1):163-78.

3. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторіїв 100 мг від 04.02.2020 № 236 та 50 мг від 04.02.2020 № 236).

UA-DIC-02-2020-V1-Visual. Затверджено 03.03.2020



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**