ISSN 1992-5921

Здоровье женщины

№10 (136) ‘2018
ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ: АКТУАЛЬНОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О РОЛИ ПАТОЛОГИИ ПУПОВИНЫ В ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ 10

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ МОНИТОРИНГА ХРОНИЧЕСКОЙ И ОСТРОЙ ГИПОКСЕМИИ ПЛОДА 48

ПСИХОГЕННЫЕ СТРЕСС-ЗАВИСИМЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА: РОЛЬ НЕГОРМОНАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ 68

ВИТАМИН D – ВСЕ ЛИ ТАК ПРОСТО, КАК КАЖЕТСЯ? 92

PLACENTA PRAEVIA И PLACENTA ACCRETA: ДИАГНОСТИКА И МЕНЕДЖМЕНТ 101

9 771992 592002 >

Галицькі Експозиції®

2019

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

09-11 квітня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

25

МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ГалМЕД»

ЗА ПІДТРИМКИ:
- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА

ОРГАНІЗАТОРИ НАУКОВИХ ЗАХОДІВ:
- Українська Асоціація лікарів фізичної і реабілітаційної медицини
- Всеукраїнська громадська організація «Асоціація перинатологів України»
- Всеукраїнське об'єднання фізичних терапевтів
- Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
- Українська асоціація медичного туризму
- Українське лікарське товариство у Львові
- Львівське обласне товариство неврологів
- Львівський осередок ВГО «Асоціації перинатологів України»
- Львівський осередок Всеукраїнської асоціації клінічної хімії та лабораторної медицини
- Товариство дитячих пульмонологів і алергологів при УЛТ
- Школа реабілітаційної медицини УКУ

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ:
- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Засоби надання невідкладної допомоги;
- Офтальмологічні послуги та обладнання, оптика та окуляри;
- Організація та оснащення медичних закладів;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції;
- Страхова медицина;
- Біологічно активні добавки, фіто-продукти та лікувальна косметика

В рамках виставки:
- V спеціалізована експозиція «Медичний туризм»
- V спеціалізована експозиція «Реабілітація»

ПАРТНЕР ФОРУМУ: ЮРІЯ·ФАРМ

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ: МЕДТЕХНІКА

Інформаційні партнери:

Наукові заходи Форуму:

09 квітня Науково-практична конференція **«Актуальні питання неврології. Сучасні алгоритми діагностики та лікування»**

10 квітня Науково-практична конференція **«Сучасні аспекти фізичної та реабілітаційної медицини»**

10 квітня Науково-практична конференція **«Лабораторна медицина в світлі реформування системи охорони здоров'я»**

10 квітня Семінар **«Дискусійні питання дитячої пульмонології та алергології. Аналіз клінічних випадків»**

11 квітня Науково-практична конференція **«Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї»**

11 квітня **Практичний майстер-клас по новітнім технологіям в галузі реабілітації**

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

Гал-ЕКСПО®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
тел.: (032) 2971369, 2970628

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

Вагінальні супозиторії від «Кусум»
з любов'ю до жінки!

ДЕРМАЗОЛ Р.П. МОЗ України № UA/16144/01/01. **Склад.** 1 супозиторій містить кетоконазолу 400 мг. **Назва і місцезнаходження виробника.** Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, СП-289 (А), РІІКО Індастріалареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. **Лікарська форма.** Супозиторії вагінальні. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Код АТХ G01A F11. **Показання для застосування.** Лікування гострого та хронічного рецидивуючого вульвовагінального кандидозу. Профілактика грибкових інфекцій піхви при зниженій резистентності організму та на тлі лікування препаратами, що порушують нормальну мікрофлору піхви. **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату. **Побічні ефекти.** *Місцеві реакції:* подразнення слизової оболонки піхви, що супроводжується свербежем, відчуттям печіння, гіперемією. **Фармакологічні властивості.** Кетоконазол є синтетичною похідною імідазолдіоксолану. Чинить виражену фунгіцидну та фунгістатичну дію на дерматофіти, дріжджові гриби, диморфні і вищі гриби. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

МІСТОЛ® Р.П. МОЗ України № UA/16131/01/01. **Склад.** 1 супозиторій містить метронідазолу 500 мг. **Назва і місцезнаходження виробника.** Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, СП-289 (А), РІІКО Індастріалареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. **Лікарська форма.** Супозиторії вагінальні. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології. Код АТХ G01A F01. **Показання для застосування.** Місцеве лікування трихомонадного та неспецифічного вагінітів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метронідазолу або до іншого компонента препарату. **Побічні ефекти.** *З боку шкіри та її похідних:* свербіж, висипи, які можуть супроводжуватися пропасницею, кропив'янка. **Фармакологічні властивості.** Метронідазол належить до нітро-5-імідазолів і має широкий спектр дії. **Категорія відпуску.** За рецептом.

ГАЙНЕКС®, ГАЙНЕКС® ФОРТЕ Р.П. МОЗ України № UA/16292/01/01, № UA/16291/01/01. ***Склад: Гайнекс® Форте*:** 1 супозиторій містить метронідазолу 750 мг, міконазолу нітрату 200 мг. ***Гайнекс®*:** 1 супозиторій містить метронідазолу 500 мг, міконазолу нітрату 100 мг. **Назва і місцезнаходження виробника.** Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, СП-289 (А), РІІКО Індастріалареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. **Лікарська форма.** Супозиторії вагінальні. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні, протипротозойні, протигрибкові засоби. Код АТХ G01A F20. **Показання для застосування.** Для лікування кандидозних вульвовагінітів, спричинених *Candida albicans*, бактеріальних вагінозів, спричинених анаеробними бактеріями та *Gardnerella vaginalis*, трихомонадних вагінітів, спричинених *Trichomonas vaginalis*, та змішаних вагінальних інфекцій. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якої з діючих речовин препарату, перший триместр вагітності, порфірія, епілепсія, тяжкі порушення функції печінки. **Побічні ефекти.** *Метронідазол*: реакції гіперчутливості (у тому числі висипання на шкірі). *Міконазолу нітрат:* подразнення піхви (печіння, свербіж). **Фармакологічні властивості.** Гайнекс® – комбінований протимікробний препарат, дія якого обумовлена метронідазолом та міконазолом, що входять до його складу. Міконазолу нітрат – місцевий протигрибковий та антибактеріальний засіб широкого спектра дії групи імідазолу. Метронідазол, похідна 5-нітроімідазолу, є антибактеріальним та антипротозойним засобом. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Виробник:
Кусум Хелтхкер Пвт Лтд
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusumhealthcare.com

Офіційний дистриб'ютор:
ТОВ «Гледфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.gladpharm.com

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 10 (136)/2018

УЧРЕДИТЕЛИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика (НМАПО)

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ»

ЩЕРБИНСКАЯ Е.С.

БАХТИЯРОВА Д.О.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ
Украина, 03039, Киев, а/я 36
Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.
Факс.: +38(044) 257-37-07
E-mail: office@zdr.kiev.ua

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598
По вопросам подписки или приобретения обращаться в почтовые отделения связи, в редакцию или на сайт: www.medexpert.org.ua

Тираж – 5500 экз.
Периодичность издания – 10 номеров в год.
Журнал зарегистрирован в Государственном комитете информационной политики, телевидения и радиовещания Украины. Свидетельство о регистрации КВ №20930-10730ПР от 29.08.2014 г.

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

Журнал «Здоровье женщины» реферируется Институтом проблем регистрации информации НАН Украины

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

РЕКОМЕНДОВАНО
Ученым советом Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика. Протокол № 10 от 12.12.2018 г.

Подписано к печати 28.12.2018 г.

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

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

© Министерство здравоохранения Украины, 2018
© Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, 2018
© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 2018
© Щербинская Е.С., 2018
© Бахтиярова Д.О., 2018

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика МЗ УКРАИНЫ

ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ»

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ
ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ
HEALTH OF WOMAN

Всеукраинский научно-практический журнал

ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ, АССОЦИАЦИИ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ УКРАИНЫ, АССОЦИАЦИИ ПЕРИНАТОЛОГОВ УКРАИНЫ, УКРАИНСКОГО ИНСТИТУТА СЕКСОЛОГИИ И АНДРОЛОГИИ

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ
Ю. Г. Антипкин,
академик НАМН Украины, д-р мед. наук, профессор, директор ГУ «Институт ПАГ НАМН Украины»

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ
Ю. П. Вдовиченко,
член-корр. НАМН Украины, д-р мед. наук, профессор, Первый проректор НМАПО им. П.Л. Шупика, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии №1 НМАПО, Президент Ассоциации перинатологов Украины

Р. А. Моисеенко,
д-р мед. наук, профессор, проректор по научно-педагогической и лечебной работе НМАПО им. Шупика

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Д.О. Бахтиярова
Е.С. Щербинская,
канд. мед. наук

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА РЕЦЕНЗЕНТОВ
Н.Г. Гойда, *д-р мед. наук, профессор*
О.В. Грищенко, *д-р мед. наук, профессор*
С.И. Жук, *д-р мед. наук, профессор*
А.Г. Корнацкая, *д-р мед. наук, профессор*
В.И. Медведь, *член-корр. НАМН Украины, д-р мед. наук, профессор*
В.И. Пирогова, *д-р мед. наук, профессор*

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ
Б.М. Венцковский, *член-корр. НАМН Украины, д-р мед. наук, профессор*
И.И. Горпинченко, *д-р мед. наук, профессор – консультант рубрики «Женская сексология»*
В.В. Подольский, *д-р мед. наук, профессор*

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
А.Е. Дубчак, *д-р мед. наук, профессор*

ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ
И.Н. Лукавенко

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
А.А. Попильнюк

РЕКЛАМА
Е.О. Панова

ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР
Н.А. Викторова

КОРРЕКТОР
Л. В. Тищенко

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА
С.О. Обедникова

Председатель редакционной коллегии
В. В. Каминский

Редакционная коллегия
Т.В. Авраменко
В.А. Бенюк
В.В. Бережной
О.А. Берестовой
В.И. Бойко
Р.Г. Ботчоришвили (Франция)
Г.И. Брехман (Израиль)
Б.М. Венцковский
И.Б. Венцковская
И.Б. Вовк
Ю.В. Вороненко
В.А. Владимиров
Н.И. Генык
И.З. Гладчук
Е.П. Гнатко
О.В. Горбунова
З.М. Дубоссарская
Т.Д. Задорожная
В.Н. Запорожан
С.О. Иванюта
Т.В. Лещева
И.С. Лукьянова
Л.Г. Назаренко
Л.И. Омельченко
С.П. Писарева
В.А. Потапов
А.Г. Резников
Т.Г. Романенко
Н.Н. Рожковская
А.Я. Сенчук
А.И. Соловьев
А.А. Суханова
Т.Ф. Татарчук
Р.А. Ткаченко
В.А. Товстановская
Л.Е. Туманова
А.Г. Цыпкун
Л.И. Чернышова
И.И. Хаща
З.А. Шкиряк-Нижник
Е.Е. Шунько
Н.А. Щербина
А.М. Юзько
С. Н. Янюта
Н.Е. Яроцкий

Read on our site www.med-expert.com.ua

HEALTH OF WOMAN 10 (136)/2018

FOUNDERS

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

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

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

SI «INSTITUTE OF STRATEGIC RESEARCH MOH UKRAINE»

SHCHERBINSKAYA E.S.

BAKHTIYAROVA D.O.

EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND TELEPHONE OF PUBLISHERS
Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 36
Tel: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.
Fax: +38(044) 257-37-07
E-mail: office@zdr.kiev.ua

OUR SUBSCRIPTION INDEX: 74598
To subscribe or purchase contact the post offices, editori or site: www.medexpert.org.ua

Circulation – 5500 copies.
Periodicity – 10 issues per year. The journal is registered by the State Committee of Information Policy, Television and Radio Broadcasting. Certificate of registration of КВ №20930-10730ПР от 29.08.2014 г.

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

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

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

RECOMMENDED BY
Academic Council National Medical Academy of Postgraduate EducationNamed after PL Shupyk
Protocol №10 from 12.12.2018.

Passed for printing 28.12.2018

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 publishedin promotional materials. Editorial opinion may not coincide with the opinion of the authors of the publication.
Reprinting material only with the written permission of the publisher.
When reprinting reference to the journal «Health of Woman» is obligatory.

Imagesetter and Printing
«Aurora-print»,
Kyiv, Radistov str, 64, tel. (044) 550-52-44

© Ministry of Health of Ukraine, 2018
© National Medical Academy of Postgraduate Education-Named after PL Shupyk, 2018
© SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine», 2018
© Institute of Strategic Research MoH Ukraine, 2018
© E.S.Shcherbinskaya, 2018
© D.O.Bakhtiyarova, 2018

NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE
MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
SI «INSTITUTE OF PEDIATRICS, OBSTETRICS AND GYNECOLOGY NAMS OF UKRAINE»
NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION NAMED AFTER PL SHUPYK MOH UKRAINE
INSTITUTE OF STRATEGIC RESEARCH MOH UKRAINE

HEALTH OF WOMAN
ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ
ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ

Ukrainian scientific-practical journal

PUBLISHED WITH THE SUPPORT OF THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES, ASSOCIATION OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS OF UKRAINE, ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE, UKRAINIAN INSTITUTE OF SEXOLOGY AND ANDROLOGY

CHIEF SCIENTIFIC ADVISER
Yu.G.Antipkin,
academician of NAMS of Ukraine, Dr. med., sciences, professor, director of the «Institute of PAG NAMS of Ukraine»

CHIEF EDITORS
Yu.P.Vdovychenko, *corresponding member of NAMS of Ukraine, Dr. med., Sciences, professor, First Vice rector of NMAPE named after PL Shupyk,Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No1 NMAPE, President of the Ukraine Perinatology Association*

R.A.Moiseenko, *Dr. med., Sciences, professor, Vice-Rector for Clinical Work of NMAPE named after PL Shupyk*

DEPUTY of CHIEF EDITOR
D.O.Bakhtiyarova
E.S.Shcherbinskaya, *PhD*

EXPERT GROUP Of REVIEWERS
N.G.Goyda, *Dr. med., Sciences, professor*
O.V.Grishchenko, *Dr. med., Sciences, professor*
S.I.Zhuk, *Dr. med., Sciences, professor*
A.G.Kornatskay, *Dr. med., Sciences, professor*
V.I.Medved, *a corresponding member of NAMS of Ukraine, Dr. med., Sciences, professor*
V.I.Pyrogova, *Dr. med., Sciences, professor*

SCIENTIFIC CONSULTANTS
B.M.Ventskovskiy, *corresponding member of NAMS of Ukraine, Dr. med., Sciences, professor*
I.I.Gorpynchenko, *Dr. med., Science, Professor – Consultant of «Women's sexology» rubric*
V.V.Podolskiy, *Dr. med., Sciences, professor*
A.E.Dubchak, *Dr. med., Sciences, professor*

ADVERTISING DIRECTOR
I.Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY
A.Popilnyuk

ADVERTISEMENT
E. Panova

LITERARY EDITOR
N. Viktorova

CORRECTION
L. Tischenko

DESIGN AND IMPOSITION
S. Obednikova

Chairman of Editorial Board
V.V. Kaminskiy

Editorial board
T.V. Avramenko
V.A. Beniuk
V.V. Berezhnoy
O.A. Berestovoy
V.I. Boiko
R.G. Botchorishvili (France)
G.I. Brekhman (Israel)
B.M. Ventskovskiy
I.B. Ventskovskaya
I.B. Vovk
Yu.V. Voronenko
V.A. Vladimirov
N.I. Genyk
I.Z. Gladchuk
E.P. Gnatko
O.V. Gorbunova
Z.M. Dubossary
T.D. Zadorozhnaya
V.N. Zaporozhan
S.O. Ivanyuta
T.V. Leshcheva
I.S. Lukyanova
L.G. Nazarenko
L.I. Omelchenko
C. P. Pisareva
V.A. Potapov
A.G. Reznikov
T.G. Romanenko
N.N. Rozhkovskaya
A.Y. Senchuk
A.I. Soloviev
A.A. Suhanova
T.F. Tatarchuk
R.A. Tkachenko
V.A. Tovstanovskaya
L.E. Tumanova
A.G. Tsypkun
L.I. Chernyshova
I.I. Hascha
Z.A. Shkiryak-Nizhnik
E.E. Shunko
N.O. Scherbyna
A.M. Yuzko
S.N. Yanyuta
N.E. Yarotskiy

СОДЕРЖАНИЕ 10 (136)/2018

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Актуальне уявлення щодо ролі патології пуповини у перинатальній медицині (Клінічна лекція)
Л.Г. Назаренко 10

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

The main markers of liver function abnormalities in pregnant women with positive HBsAg
N.Y. Kurtash, O.M. Perkhulyn, L.V. Pakharenko 15

Клинический случай диагностики, лечения эндометриоза и аномалии развития половой системы. Клиническое наблюдение множественных пороков развития мочеполовой и сердечно-сосудистой систем и эндометриоза
А.И. Дронов, В.Л. Дронова, Л.А. Рощина, Р.С. Теслюк, Е.Р. Дейнека 18

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Клинический опыт применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении лейомиомы матки с сопутствующей гинекологической патологией
В.В. Каминский, Е.В. Прокопович 22

Терапія репродуктивних порушень з позицій подолання оксидативного стресу
В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк, О.О. Ошуркевич 26

Применение тадалафила у мужчин, больных сахарным диабетом 2-го типа с эректильной дисфункцией
В.Е. Лучицкий 30

Статеві особливості показників швидкості кровотоку магістральних артерій шиї при неалкогольній жировій хворобі печінки та підвищеній масі тіла
О.Д. Терсіна 33

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Сучасна пробіотична система Флоріка: можливості використання в акушерстві та гінекології (Оглядова стаття)
О.В. Кравченко 38

АКУШЕРСТВО

Гормональний профіль у вагітних з хронічними гастритами на тлі ранніх гестаційних ускладнень
Н.М. Жеребак, О.П. Гнатко 44

Шляхи оптимізації моніторингу хронічної та гострої гіпоксемії плода
В.І. Ошовський 48

Психоемоційні аспекти стану вагітних із загрозою передчасних пологів
А.О. Шевченко, Ю.Я. Круть 51

Журнал «Здоровье женщины» индексируется и/или представлен здесь:

- «Библиометрика украинской науки»
- «Научная периодика Украины» (Национальной библиотеки Украины имени В.И. Вернадского)
- Google Scholar
- Copernicus International
- Science Index (eLIBRARY.RU)
- CrossRef (статьям журнала присваивается цифровой идентификатор объекта (DOI)
- INFOBASEINDEX
- ReaserchBib
- SIS
- Directory of Research Journals Indexing (DRJI)
- Open Academic Journals Index (OAJI)
- Bielefeld Academic Search Engine (BASE)
- International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF)
- Hinari

ПОЛІЖИНАКС®

Ністатин, Неоміцин, Поліміксин В

Унікальна комбінація широкого спектра дії для ефективного лікування вагініту*

ПОЛІЖИНАКС
Застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування - 12 діб, профілактичний курс - 6 діб.

ПОЛІЖИНАКС ВІРГО
Для застосування у дитячій гінекологічній практиці.
Вміст 1 капсули вводити інтравагінально (попередньо відрізавши кінець капсули) перед сном протягом 6 днів поспіль.

Лікування вагініту, спричиненого чутливими мікроорганізмами:*

- бактеріальний вагініт;
- рецидивуючий неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду *Candida (Candida albicans і Candida non-albicans)*.

Профілактика інфекційних ускладнень:*

- перед встановленням внутрішньоматкового засобу, абортом;
- перед і після діатермокоагуляції шийки матки;
- перед пологами.

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL

Представництво «Лабораторія Іннотек Інтернасьйональ» в Україні, 01001, м. Київ, вул. Мала Житомирська/Михайлівська, буд. 6/5.

* Інструкція для медичного застосування препарату "Поліжинакс" та "Поліжинакс Вірго".
Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.
Характеристики препарата дивіться на стор. 9

флєбодіа 600 мг діосмін

Дві проблеми – одне рішення!

Полегшення симптомів лімфовенозної недостатності [1,2,3]

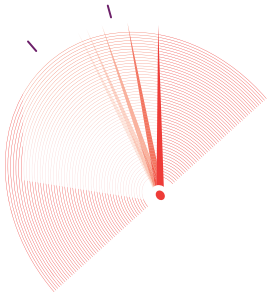
біль • тяжкість • трофічні розлади

1 таблетка на добу

Швидке зменшення симптомів геморою [3,4,5,6]

біль • набряк • кровотеча

3 таблетки на добу



Флеботонік та ангіопротектор[3]

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

Склад лікарського засобу: 1 таблетка містить діосмін, що відповідає діосміна безводного чистого 600 мг. Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код АТС С05С А03. Показання для застосування: для полегшення симптомів, обумовлених лімфовенозною недостатністю, таких як відчуття тяжкості у нижніх кінцівках, біль, трофічні розлади; у комплексному лікуванні загострення геморою; як додатковий метод лікування підвищеної ламкості капілярів, порушення мікроциркуляції. Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування. При хронічній лімфовенозній недостатності: 1 таблетка на день вранці перед сніданком. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Тривалість лікування залежить від показань до застосування та від стадії захворювання. Середня тривалість лікування складає 2 місяці. При гострому геморої: 2–3 таблетки на день під час прийому їжі протягом 7 днів, у разі необхідності, лікування продовжують по 1 таблетці 1 раз на добу до 1 — 2 місяців. Якщо після лікування гемороєю залишилися симптоми захворювання, необхідно звернутися до проктолога для корекції лікування. Максимальна добова доза — 1800 мг (3 таблетки). Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату, особливо у пацієнтів, схильних до алергічних реакцій на кошеніль червону А (Е 124). Препарат звичайно не рекомендується застосовувати у період годування груддю. Побічні ефекти. Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж. Рідко можливі диспептичні розлади, головний біль.

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

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

СОДЕРЖАНИЕ 10 (136)/2018

Вплив мікронутрієнтного статусу на перебіг вагітності у жінок–переміщених осіб
І.А. Жабченко, Н.Г. Корнієць, С.В. Тертична-Телюк 56

Профілактика акушерської та перинатальної патології у жінок із повторною прееклампсією та тромбофіліями в анамнезі
Д.О. Говсєєв 61

Патология гемостаза и невынашивание беременности
В.П. Вознюк, С.В. Бурнаева, Е.П. Вдовина, А.С. Янюта 65

ГИНЕКОЛОГИЯ

Психогенные стресс-зависимые нарушения менструального цикла: роль негормональной коррекции
И.В. Кузнецова, М.Н. Бурчакова, Д.И. Бурчаков, Н.Х. Хаджиева, Г.Г. Филиппова 68

Поєднана патологія матки і грудних залоз у жінок перименопаузального віку
О.Ю. Круг 73

Комплекс заходів щодо покращання психологічного стану у жінок з гінекологічною, хірургічною та симультанною патологією перед хірургічним лікуванням
В.Л. Дронова, О.І. Дронов, О.М. Мокрик, Р.С. Теслюк 79

Клініко-анамнестичні особливості різних форм гіперпластичних процесів ендометрія у поєднанні з міомою матки
Ю.Я. Круть, Н.А. Земляна 84

Прогнозування перебігу післяопераційного періоду у жінок з симультанними хірургічними втручаннями
В.Л. Дронова, О.І. Дронов, О.М. Мокрик, Р.С. Теслюк, Ю.П. Бакунець, П.П. Бакунець, Л.О. Рощіна 88

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вітамін D – чи все так просто, як здається?
Н.П. Товстолиткіна 92

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Особливості перебігу вагітності та перинатальні результати у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію у програмах допоміжних репродуктивних технологій
Г.В. Стрелко 96

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

Placenta praevia и Placenta accreta: диагностика и менеджмент
Green-top Guideline No. 27a
Сентябрь 2018 101

ТЕЗИСЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної онкогінекології» 120

Bionorica®

Порушення менструального циклу?

Циклодинон®

- нормалізує менструальний цикл[1]
- відновлює гормональну рівновагу[2]
- не містить гормонів[3]

Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить 4 мг екстракту плодів прутняку звичайного нативного сухого (Fructis Agni casti) (7–11 : 1), (екстрагент етанол 70 % (об/об).
Краплі оральні: 100 г крапель містить 0,240 г (240 мг) екстракту плодів прутняку звичайного нативного сухого (Fructis Agni casti) (7–11 : 1), (екстрагент етанол 70 % (об/об).
Показання. Порушення менструального циклу і/або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла. **Застосування.** Препарат приймають по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання.** Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до плодів прутняку звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату. **Особливі застереження.** У випадку виникнення болю або набухання молочних залоз, а також при порушеннях менструального циклу рекомендується проконсультуватися з лікарем, оскільки ці симптоми можуть свідчити про захворювання, що потребує медичного дослідження. **Застосування у період вагітності або годування грудью.** Не можна застосовувати у період вагітності або годування грудью (може спричинити зменшення лактації). **Побічні реакції.** Після застосування лікарських засобів, які містять плоди прутняку звичайного, повідомлялось про такі симптоми, як головний біль, свербіж або шлунково-кишковий дискомфорт, який проявляється нудотою, болем у ділянці шлунка. Можливі прояви підвищеної чутливості у вигляді висипу, кропив'янки, набряку Квінке, утруднення дихання та свербіння.

1. В.П. Сметник, Л.Б. Бутарева Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва. Журнал «Проблемы репродукции», том 11, 5/2005, стр. 50-54
2. W.Wuttke et al 1997. Geb Fra 57, 569-574
3. Інструкція для медичного застосування препарату

Циклодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою. Р.П. № UA/0267/02/01 від 23.12.13. **Циклодинон®. Краплі оральні.** Р.П. № UA/ 0267/01/01 від 23.12.13.

Розкриваючи силу рослин

Запалення нирок? Цистит?

Канефрон® Н

- німецька якість фітопрепарату
- значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів[1-3]
- потенціювання протизапальної терапії[4]

Канефрон® Н, Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг.
Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.
Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепту.
Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою: Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016; **Канефрон® Н краплі оральні:** Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

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

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

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

TABLE OF CONTENTS №10 (136)/2018

DISTANCE LEARNING

Current insights on the role of umbilical cord disease in perinatal medicine (Clinical lecture)
L.G. Nazarenko 10

TOPICAL ISSUES

The main markers of liver function abnormalities in pregnant women with positive HBsAg
N.Y. Kurtash, O.M. Perkhulyn, L.V. Pakharenko....15

Clinical case of diagnosis, treatment of endometriosis and abnormal development of the reproductive system. Clinical observation of multiple developmental disorders of the genitourinary and cardiovascular systems and endometriosis
O.I. Dronov, V.L. Dronova, L.A. Roshchina, R.S. Teslyuk, E.R. Deineka....18

FOR PRACTICING PHYSICIANS

Clinical experience of using GnRH agonists in the treatment of uterine leiomyoma with concomitant gynecological pathology
V.V. Kaminskiy, E.V. Prokopovych....22

Therapy of reproductive disorders from the point of oxidative stress overcoming
V.I. Pyrohova, S.A. Shurpyak, A.A. Oshurkevich....26

Tadalafil usage in males with type 2 diabetes mellitus and erectile dysfunction
V. Luchitskiy....30

Gender features of the blood flow rate of the main neck arteries in patients with non-alcoholic fatty liver disease and overweight
O.D. Tersina....33

LECTURES AND REVIEWS

Modern probiotic system Florica: the possibility of using in obstetrics and gynecology (Review article)
O.V. Kravchenko....38

OBSTETRICS

Hormonal profile in pregnant women with chronic gastritis accompanied with early gestation complications
N.M. Zherebak, O.P. Gnatko....44

Ways to optimize chronic monitoring and acute fetal hypoxemia
V.I. Oshovskiy....48

Psychoemotional aspects of pregnant women with a threatenedpreterm birth
A.A. Shevchenko, Yu.Ya. Krut....51

Influence of the micronutrient status on the course of pregnancy in women–displaced persons
I.A. Zhabchenko, N.G. Korniets, S.V. Tertychna-Telyuk....56

Prophylaxis of obstetric and perinatal pathology at women with repeated preeclampsia and thrombophilias in the anamnesis
D.A. Govseev....61

Pathology of hemostasis and miscarriage
V.P. Vozniuk, S.V. Burnaeva, E.P. Vdovina, A.S. Yanyuta....65

GYNECOLOGY

Psychogenic stress-dependent disorders of menstrual cycle: role of non-hormonal correction
I.V. Kuznetsova, M.N. Burchakova, D.I. Burchakov, N.Kh. Khadzhieva, G.G. Filippova....68

Combined pathology of the uterus and breasts in women of perimenopausal age
O.Yu. Krug....73

The complex of measures to improve the psychological state in women with gynaecological, surgical and simultaneous pathology before surgical treatment
V.L. Dronova, O.I. Dronov, O.M. Mokryk, R.S. Teslyuk....79

Clinical and anamnestic features of various forms of endometrial hyperplastic processes in combination with uterine myoma
Yu.Ya. Krut, N.A. Zemlyana....84

Prediction of the postoperative period in women with simultaneous surgery
V.L. Dronova, O.I. Dronov, O.M. Mokryk, R.S. Teslyuk, Y.P. Bakunets, P.P. Bakunets, L.O. Roshina....88

LABORATORY TESTS

Vitamin D – Is everything as simple as it seems?
N.P. Tovstolytkina....92

LABORATORY TESTS

Features of the course of pregnancy and prenatal outcomes in patients with reduced ovarian response in assisted reproductive technology programs
G.V. Strelko....96

INTERNATIONAL PROTOCOLS

Placenta praevia и Placenta accreta: Diagnosis and Management
Green-top Guideline No. 27a
September 2018....101

CONFERENCE ABSTRACTS

Scientific-practical conference with international participation «Actual issues of modern oncogynecology»....120

Журнал «Здоровье Женщины»

является официальным изданием Ассоциации перинатологов Украины,

которая входит в состав Ассоциации акушеров-гинекологов Украины

Журнал сертифицирован для проведения непрерывного профессионального последипломного обучения врачей

Фамилии докторов, получивших сертификаты

За правильные ответы на тесты к статье: «Внутриутробное программирование здоровье женщины как детерминанта репродуктивного потенциала популяции (Л.Г. Назаренко, Н.С. Нестерцова)»
Малова В.П.

За правильные ответы на тесты к статье: «Папіломавірусна інфекція статевих органів (Клінічна лекція)» (Т.Г. Романенко, Т.В. Довбня)
Каленко Н.Н.
Малова В.П.
Трач В.И.

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

За правильные ответы на тесты к статье: «Внутрішньоматкова рідина у жінок у постменопаузальний період: доброякісна vs злоякісна ознака» (В.О. Бенюк, А.В. Кузьміна, Т.В. Ковалюк)
Амбрусевич Г.С.
Заведия Д.О.
Садовая М.А.
Совит Н.Б.

За правильные ответы на тесты к статье: «Мікоплазма геніталіум – таємний руйнівник» (О.А. Бурка, Н.Ф. Лигирда)
Кокотова Т.Ф.
Совит Н.Б.

За правильные ответы на тесты к статье: «Актуальні питання вибору способу розродження жінок з кесаревим розтином в анамнезі» (Л.Г. Назаренко)
Артюх Л.П.
Верещук И.А.
Дидовская С.А.
Конопка О.И.
Котенко К.Я.

ПОЛІЖИНАКС (POLYGYNAX)

Склад: *діючі речовини*: *neomycin sulfate, polymyxin B sulfate, nystatin;*
1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО;
допоміжні речовини: диметикон 1000, Тефоз® 63, олія соєва гідрогенізована, желатин, гліцерин, вода очищена.
Лікарська форма. ПОЛІЖИНАКС. Капсули вагінальні. **ПОЛІЖИНАКС ВІРГО.** Емульсія вагінальна, у капсулах.
Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51.
Показання.
Лікування вагініту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:
• бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
• рецидивуючий неспецифічний вагініт;
• вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*);
• вагініт, спричинений змішаною інфекцією.
З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується застосовувати перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед абортом, встановленням внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральних обстежень, перед пологами.
Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.
Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Препарат може блокувати дію місцевих сперміцидних контрацептивів. Слід мати на увазі, що Поліжинакс при одночасному застосуванні з латексним презервативом підвищує ризик розриву останнього.
Застосування у період вагітності або годування груддю. У клінічних дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостережень за вагітністю, що зазнала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Через відсутність даних щодо проникнення препарату у грудне молоко застосування цього препарату слід уникати у період годування груддю.
Спосіб застосування та дози. ПОЛІЖИНАКС. Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 діб, профілактичний курс – 6 діб. Не слід переривати курс лікування під час менструації. **ПОЛІЖИНАКС ВІРГО.** Необхідно надрізати загострений кінець капсули ножицями. Після цього вміст 1 капсули ввести інтравагінально ввечері перед сном, протягом 6 днів поспіль. Не припиняти лікування під час менструації.
Побічні реакції. У поодиноких випадках виникають реакції місцевого подразнення, включаючи почервоніння, набряк, свербіж слизової оболонки піхви, контактний дерматит. Можлива наявність підвищеної чутливості у пацієнтів до допоміжного компонента препарату олії соєвої. При застосуванні препарату можливі алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок, кропив'янку.
При вагінальному застосуванні аміноглікозидів іноді проявляються побічні реакції. Але у зв'язку з коротким рекомендованим терміном лікування препаратом ризик виникнення системних токсичних ефектів (наприклад, на нирки, органи слуху) є мінімальним.
Категорія відпуску. За рецептом.
Виробник. *Виробник відповідальний за пакування, контроль і випуск серії:* Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.
Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату.
Реєстраційне посвідчення ПОЛІЖИНАКС №UA/10193/01/01 Наказ Міністерства охорони здоров'я України 29.12.14 № 1019
ЗМІНИ ВНЕСЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 21.06.2018 № 1192
Реєстраційне посвідчення ПОЛІЖИНАКС ВІРГО №UA/7254/01/01 Наказ Міністерства охорони здоров'я України 07.08.14 №545
ЗМІНИ ВНЕСЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 21.06.2018 № 1192

УДК 618.39-021.3-07:159.923-058.823

Актуальне уявлення щодо ролі патології пуповини у перинатальній медицині (Клінічна лекція)

Л.Г. Назаренко
Харківська медична академія післядипломної освіти

Актуальність проблеми аномалій будови і розташування пуповини визначається їхньою значною поширеністю, взаємозв'язком з розвитком інтранатального дистресу, асфіксії і мертвонароджуваністю. Ця патологія відрізняється недосконалістю діагностики, непередбачуваністю наслідків, недооцінюванням клінічного значення для психоневрологічного розвитку дитини у наступні періоди життя. У статті наведені дані про окремі варіанти патології пуповини, відображено їхнє походження і клінічне значення. Підкреслено важливість цільової уваги до антенатальної діагностики аномалій будови, функції і розташування пуповини для попередження інтранатальної смертності та ускладнень новонародженого.

Ключові слова: *пуповина, аномалії, перинатальна патологія, звивистість, обвиття.*

Нова хвиля інтересу до патології пуповини закономірна. В останнє десятиліття фахівцями та експертами акцентується увага на причинному зв'язку між подіями протягом внутрішньоутробного розвитку і пологів з більшістю порушень і відхилень неврологічного та психічного стану дітей. Реаліями останнього десятиріччя стали значне поширення у них різних клінічних форм психоневрологічної патології – синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю, цереброастенічного і астеновегетативного симптомокомплексів, легкої дифузної неврологічної симптоматики, помірних сенсомоторних і мовних порушень, розладів сприйняття. За комплексом медичних, психологічних і педагогічних критеріїв 30–50% дітей до 6 років не здатні до навчання, більше 60% належать до категорії ризику розвитку психофізіологічної дезадаптації, близько 35% мають розлади нервово-психічної сфери вже на перших роках життя. Пошук факторів, які ініціюють ці явища у популяційному вимірі, дозволив визнати перинатальне походження у більшості подібних випадків.

На сьогодні найбільші зусилля у перинатальній медицині зосереджені на пренатальному і антенатальному періодах. Значно менше уваги приділяється подіям в інтранатальний період, які мають особливий профіль ризику, відрізняються тим, що основними стресорами виступають гостра гіпоксія й пологова травма. У свою чергу, у числі факторів, які впливають на частоту гіпоксичних і травматичних уражень внутрішньоутробного плода, значне місце посідають порушення плацентарно-плодового кровообігу, зокрема внаслідок обвиття пуповини (ОП) навкруг плода, окремих частин його тіла.

ОП – доволі поширене явище, супроводжує 14–20% вагітностей і як ізольований факт традиційно не сприймається лікарями за патологію перинатального періоду. Разом з тим, у разі розвитку гострих порушень кровообігу внаслідок механічного здавлювання судин, зменшення їхнього діаметра або повної оклюзії цей факт вважають непередбачуваною і некерованою причиною перинатальних ускладнень і втрат.

ОП традиційно розглядається як випадкове явище. Через це дотепер його причини залишаються без логічного вичерпного пояснення, що заважає розробленню діагностично-профілактичного підходу щодо запобігання негативних подій, пов'язаних з «ризикованим» розташуванням пуповини.

В оглядах Кокранівського співтовариства зафіксовано два взаємопротилежних підходи щодо патологічних станів пуповини:

1) аномалії пуповини посідають одне із провідних місць серед причин несприятливих перинатальних наслідків;
2) більшість із різноманітних патологічних станів пуповини не призводять до порушень з боку плода.

Протиріччя пояснюється тим, що, з одного боку, у практичній роботі патологію пуповини реєструють, як правило, тільки у випадках інтранатальних ускладнень і танатогенетичне значення її при цьому часто переоцінюють. З іншого боку, у джерелах наукової інформації відсутні дані щодо реальної частоти окремих видів патології пуповини, її ролі у структурі перинатальної смертності та неонатальної захворюваності.

Вплив порушень пуповинного кровообігу визначає той факт, що внаслідок непередбачуваних подій у подібних ситуаціях можуть зазнавати гіпоксичних і травматичних уражень та навіть втрачатися доношені діти, функціонально зрілі, з добрим потенціалом життєздатності. Частота таких випадків не знижується, незважаючи на неухильний ріст рівня кесаревих розтинів як універсального інструменту керування більшістю акушерських ситуацій. Це є приводом для зміни ступеня уваги медичних спеціалістів до патології пуповини, що спонукало подати актуальну інформацію з даного питання.

Значенню патології пуповини в антенатальному спостереженні в Україні не приділяється належної уваги. Стандартний регламент ультразвукового скринінгу передбачає лише в пренатальний період, у 18–21-тижневому терміні, візуалізацію кількості судин, наявності обвиття, оболонкового прикріплення й передлежання пуповини. Разом з тим, основні драматичні події, пов'язані з пуповиною, розвиваються пізніше, у перинатальний період. Так, ОП лежить в основі гострої гіпоксії плода у 21–65% випадків і у 2,4–6,9% є причиною інтра- і постнатальної смертності. При діючих настановах щодо інтранатального спостереження (періодичне вислуховування серцебиття плода стетоскопом або портативним допплером і лише «за показаннями – кардіотокографія») не гарантується одержання своєчасного сигналу тривоги у випадках гострого порушення пуповинного кровообігу. І екстрений кесарів розтин за таких обставин не завжди є гарантією позитивного перинатального результату.

Існують припущення, що ОП навкруг частин тіла може бути наслідком патологічної її довжини та підвищеної рухливості плода. Проте значення цих факторів не підлягає контролю і медичному керуванню. Довжина пуповини є генетично детермінованою. Рухова активність плода взагалі є доволі складним явищем, з циркадними ритмами і багатофакторними механізмами регуляції, вплив яких не піддається однозначній інтерпретації, з індивідуальним і суб'єктивним сприйняттям жінкою залежно від власної діяльності, темпераменту тощо. Рухи плода також є необхідною умовою нормального росту органів і систем, збільшення м'язової маси, вважаються характеристикою здоров'я, елементом оцінювання біофізичного профілю і навіть поведінкового статусу плода (fetal behavioral status).

Клінічні спостереження та емпіричний досвід дозволяють припустити підвищену вірогідність ОП внутрішньоутробного плода під впливом психоемоційного стресу, якого зазнає вагітна. Для розгляду феномену ОП з позицій психосоматичної медицини існують певні наукові передумови: відомості про психоемоційні зв'язки вагітної з її ще ненародженою дитиною, наявність своєрідних біофізичних реакцій на зовнішні події, про вплив медіаторів стресу на поведінку не тільки дорослої людини, а й поведінкові реакції внутрішньоутробного плода.

Пупковий канатик є невід'ємною частиною посліду, поєднує плід, що розвивається, з плацентою для підтримання його життєдіяльності, обміну газів. У людини пупковий канатик містить дві великі артерії, які несуть деоксигеновану кров від плода до плаценти, і велику вену пуповини, через яку до плода надходить оксигенована кров. Ці судини є складовою частиною плацентарно-плодового кровообігу, розташовані в екстрацелюлярному матриксі вартонова студня (сполучна тканина), немовби упаковані «у підвішеному стані» зовнішнім амніотичним епітелієм, який їх покриває, і «вставляються» у плодову поверхню диску плаценти. Між двома артеріями розташовується анастомоз Хиртля. Пуповина при нормальній доношеній вагітності має довжину близько 60 см, спіралеподібну форму, з кількістю витків 1–3 на 10 см.

Пуповина певною мірою є самостійним елементом системи мати–плацента–плід, оскільки разом зі своєю основною роллю провідника крові від матері до плода й назад вона має й інші досить важливі функції.

По-перше, амніальний епітелій, що покриває її, входить як вагома частина у навколоплідний простір, а вартонов студень співвідноситься шляхом чисельних осередків і щілин з хоріальною пластинкою плаценти, що передбачає не тільки метаболічний обмін між плацентою й пуповиною, а й залежність щодо обсягу структурних компонентів, передусім сполучної тканини.

По-друге, судини пуповини мають властивість до ритмічного скорочення, сприяючи серцевій діяльності ембріона й плода. Реципрокна пульсація пупкових артерій внаслідок їхнього спіралеподібного ходу передається на стінку вени пуповини й значною мірою допомагає здійсненню відтоку оксигенованої крові до плода.

По-третє, є відомості, що ендотеліальний покрив артерій та вени пуповини продукує простагландини, зокрема простациклін, який є міцним вазодилататором та інгібітором агрегації тромбоцитів. Не виключено, що спостерігається потрапляння простацикліну до плацентарно-плодового кровообігу, а через вартонов студень, амніальний епітелій та навколоплідні води – до системи кровообігу матері.

Провідна роль відводиться функції пуповини як регулятора плодово-плацентарного кровообігу, як своєрідного «органа» його забезпечення. Отже, є очевидним, що у перинатальній патології значення мають передусім гемодинамічні порушення, зумовлені розладами пуповинного кровообігу. Найбільш поширені уявлення щодо їхнього походження пов'язані з тугим обвиттям пуповини навкруг шиї або з утворенням істинного вузла. Саме таким явищам надається значення у танатогенезі великого числа випадків інтранатальної загибелі, а також причинного фактора гіпоксичних і травматичних ушкоджень новонародженого.

Проте в останні роки стало очевидним, що гемодинамічні порушення асоціюються також із певними станами жінки та/або плода.

За існуючими уявленнями, судини пуповини не мають іннервації, а їхня активність визначається вазоактивними стимулами. Електроміографічні дослідження встановили, що м'язовий шар судин хоріона і пуповини ініціює спонтанні скорочення з частотою 1,4±0,05 циклу за хвилину і тривалістю кожного циклу 42,8±0,24 секунди, при цьому вени демонструють більшу амплітуду скорочень, ніж артерії. Роль пейс-мейкера виконує циркулярний шар гладком'язових клітин вени. Судинно-рухові реакції пуповини, які забезпечуються гладком'язовими тканинами судин, залежать від активності кальцієвих каналів.

Синхронізація скорочення м'яза судин відбувається шляхом поширення біоелектричної хвилі через міжклітинні контакти, що підтверджує магнітну природу процесу. Припускають, що такий механізм забезпечує обмін інформацією, яка полягає у психоемоційній взаємодії між матір'ю і плодом, завдяки наявності слабкого електромагнітного випромінювання (з частотою близько 7 Гц). На користь цієї теорії свідчить відкриття квантової телепортації ДНК за допомогою електромагнітних хвиль, аналогічних природному полю Землі, які теж мають діапазон 7 Гц.

Установлено, що тонус вени пуповини не змінюється під впливом ацетилхоліну, проте знижується у безкальцієвому розчині та за наявності пептиду, асоційованого з геном кальцитоніну, зростає – у гіпонатрієвому або гіперкалієвому середовищі, а також під дією гістаміну, серотоніну, брадикініну, адреналіну і норадреналіну. Це дозволяє з певною долею припущення пояснити зміни пуповинного кровообігу під впливом високого рівня тривожності жінки, що асоціюється зі зростанням рівня гормонів стресу.

Пуповинний кровообіг регулюється перфузійним тиском, який визначається співвідношенням тиску в аорті та пупковій вені плода. До кровообігу пуповини надходить 50–60% загального серцевого викиду плода. Стрімкі зміни кровообігу у пуповині відбуваються лише внаслідок змін у динаміці артеріального тиску та серцевої діяльності плода. Це значною мірою є основою діагностичної ролі індексів кровообігу у даних судинах.

Окрім обвиття та утворення вузлів, доведене перинатальне значення також широкого спектра аномалій пуповини, відхилень довжини й товщини, різних форм здавлювання, пухлиноподібних утворень (кісти), неприродних варіантів прикріплення пупкового канатика, відмінної від норми кількості судин. Загалом, частота розвитку патології пуповини становить від 15 до 38%, із цього числа у 7,7–21,4% випадків саме з нею пов'язують асфіксію новонародженого, а також у 1,7–4,3% – завершення гестаційного процесу мертвонародженням, у 1,5–1,6% – постнатальну летальність.

У МКХ-10 представлено нозологічні форми патології пуповини як акушерського, так і перинатального спектра. Акушерські містяться у класі XV – «Вагітність, пологи та післяпологовий період», розміщені у блоці O69 «Пологи і розродження, що ускладнилися патологічним станом пуповини», включають рубрики O69.0 (Пологи, що ускладнилися випадінням пуповини), O69.1 (Пологи, що ускладнилися обвиттям пуповини навкруг шиї зі здавленням), O69.2 (Пологи, що ускладнилися заплутуванням пуповиною, у тому числі двійні в одному амніотичному міхурі, вузол пуповини), O69.3 (Пологи, що ускладнилися короткою пуповиною), O69.4 (Пологи, що ускладнилися передлежанням судин), O69.5 (Пологи, що ускладнилися пошкодженням судин пуповини – забій, гематома, тромбоз судин), O69.8 (Пологи, що ускладнилися іншими патологічними станами пуповини), O69.9 (Пологи, що ускладнилися патологічним станом пуповини – неуточненим).

Нозології патології пуповини перинатального змісту, тобто такі, що являють собою патологічні стани плода і новонародженого, які є стандартами обліку перинатальної і малюкової смертності, належать до класу XVI – «Окремі стани, що виникають у перинатальний період», розміщені у блоці P02 «Ураження плода і новонародженого, що зумовлені ускладненнями з боку плаценти, пуповини й плодових оболонок», з підрубриками «випадіння пуповини», «інші здавлювання пуповини (вузол тощо)», «інші неуточнені стани пуповини (коротка тощо)».

Найважливішими характеристиками пуповини є довжина й товщина, які є варіабельними показниками, мають перинатальне значення і навіть можуть відігравати танатогенетичну роль. Клінічні спостереження свідчать, що як коротка й «тоща» пуповина, так і довга й «товста» можуть спричиняти несприятливі наслідки для дитини.

Коротку пуповину (менше 40 см) фіксують у 2% пологів. Беззаперечно, що при довжині пуповини ≤30 см не може бути забезпеченим фізіологічний перебіг пологів (передусім другого періоду), адже пологовий канал є більшим за протяжністю, що чисто з механічних причин призводить до натягування й майже до загрози відриву/розриву. Повідомляється, що вкорочення пупочного канатика до 20–10 см у 60% випадків супроводжується передчасними пологами, у 36% – народженням мертвих плодів, при довжині 25–35 см – таких ускладнень відповідно 32% і 14%. У разі короткої пуповини частіше реєструють морфофункціональну незрілість дитини, гіпоксичні стани плода під час пологів, а після народження – симптоми пригнічення центральної нервової системи.

Вважається, що довжина пуповини є генетично детермінованою. Описано також пряму залежність довжини пуповини від рухливої активності плода, гестаційного терміну, статі дитини (плід чоловічої статі має більш довгу пуповину), її маси тіла, соціально-економічного статусу матері, паритету.

Діаметр пуповини (у нормі становить 13–20 мм) залежить від обсягу вартонова студня, що певним чином позначається на діаметрі судин, і, у свою чергу, має клінічне значення через вплив на показники кровообігу. Зменшення вартонова студня не тільки погіршує трофіку пупкових судин, а й нівелює амортизаційні механізми під впливом рухів плода і під час його просування родовим каналом. Установлено, що зростання діаметра пуповини є функцією підвищення об'єму крові пуповинних судин, тоді як зменшення діаметра пуповини є функцією зменшення об'єму вартонова студня. Спостерігається сильний асоціативний зв'язок діаметра пуповини з масою плаценти і новонародженої дитини. Доведено достовірний зв'язок «тощої» пуповини з олігогідрамніоном, підвищенням ризику дистресу, ЗВР, асфіксією під час пологів, а отже – з ПС та неонатальною захворюваністю. Патологічно «товста» пуповина може бути результатом набряку, полігідрамніону, наявністю цукрового діабету у матері або генералізованого набряку плода, що слід вважати специфічною ознакою цих станів. Ці закономірності запропоновано враховувати під час проведення УЗД, у ході спостереження при ознаках плацентарної недостатності, ЗВР плода.

Деякі характеристики пуповини розглядаються у сучасному акушерстві у взаємозв'язку з плацентою, її формою і розмірами, з описом типу прикріплення (центральне, парацентральне, крайове, оболонкове). Як визнається протягом багатьох років, зазначені параметри широко варіюють серед нормальних вагітностей, проте лише в останні роки вивчаються асоціації їх з перинатальними наслідками.

Із варіантів прикріплення пуповини найбільше клінічне значення мають крайове й оболонкове, які є прикладами бластопатій з відстроченим ефектом або результатом порушень імплантації. Ці ознаки ранньої плацентарної недостатності часто супроводжують більш пізні варіанти реалізації фетоплацентарної патології. У рандомізованих дослідженнях одноплідної вагітності у європейській популяції жінок простежено асоціативний зв'язок крайового й оболонкового прикріплення пуповини з підвищенням частоти викиднів, передчасних пологів, вад розвитку, гіпоксії плода, внутрішньоутробної загибелі.

Крайове прикріплення пуповини зумовлює високу схильність до обмеження темпів росту плода, розриву судин і, як наслідок, гострого дистресу й навіть до мертвонародження.

Число випадків оболонкового прикріплення пуповини зростає у жінок-курців, пацієнток пізнього репродуктивного віку, при цукровому діабеті, багатоплідній вагітності, деяких вроджених аномаліях (атрезія стравоходу, spina bifida, розщеплення піднебіння, трисомія за 21-ю хромосомою) і екстракорпоральному запліднені. Майже закономірно спостерігається зниження маси тіла новонароджених при оболонковому прикріпленні пуповини.

Особливу увагу викликає феномен звивистості пуповини. При тому, що перші спостереження про спіралізацію пупкового канатика належать ще до 1521 року, довгий час ця характеристика пуповини не була об'єктом уваги фахівців. За існуючими уявленнями, формування витків починається у 9 тиж вагітності, коли співвідношення об'єму навколоплідної рідини максимальне до розмірів плода. Припускається, що кількість витків незначно збільшується у міру зростання терміну вагітності.

У проспективному рандомізованому дослідженні 861 одноплідної вагітності, що закінчилися пологами у 37–41 тиж гестації, встановлено, що направленість спіралей пуповини значно частіше є лівою (у 79% випадків), рідше – правою (16,4%) або двоспрямованою (4,6%). За іншими даними, закручування пуповини вліво фіксують у 7 разів частіше, ніж у протилежний бік. Навіть у монозиготних близнюків направленість витків пуповини може бути різною. Наукової інтерпретації направленості витків на сьогодні немає.

Припускають, що скручування пуповини є результатом рухливої активності плода, тоді як відсутність витків може свідчити про зниження активності або порушення з боку ЦНС. Не виключено, що звивистість пуповини пов'язана також з гемодинамічними факторами, насамперед з різницею тиску в артеріях пуповини при різному їхньому діаметрі. Цим пояснюється гіперзвивистість пуповини у близнюка-реципієнта за наявності фето-фетального синдрому.

У 1994 році T.H. Strong запропоновано індекс спіралізації судин (ІСС) пуповини як співвідношення між кількістю витків та її довжиною і визначено за середнє значення (медіану) 1 виток на 5 см або 0,2±0,1 витка на 1 см. Більш пізніми дослідженнями визначено нормальне розподілення ІСС: 5 процентилів – 0,06; 50 процентилів – 0,18; 90 процентилів – 0,37.

За клінічними спостереженнями, як гіпозвивистість, так і гіперзвивистість (в умовах пре- або постнатальної верифікації) асоційовані з несприятливими перинатальними наслідками, хоча конкретна частота залишається невизначеною. Гіпозвивистість асоціюється з трисомією, передчасними пологами, антенатальною загибеллю плода, зростанням інтранатальних ускладнень і оперативних розроджень у зв'язку з дистресом, оцінкою за шкалою Апгар нижче 7 балів на 5 хв, оболонковим прикріпленням пуповини та одиничною артерією пуповини. Гіперзвивистість також пов'язана з трисомією, проте частіше із затримкою росту плода, асфіксією, одиничною артерією пуповини, а за іншими даними – з високою частотою передчасних пологів.

Аномальна звивистість пуповини є також основою тромбозів судин хоріальної пластинки, тромбозів вени пуповини, стенозу пуповини.

Сьогодні ІСС розглядають як найбільш значущий параметр пуповини, який належить до чинників високого перинатального ризику. Прееклампсія і цукровий діабет є факторами, що підвищують вірогідність аномальної звивистості, при цьому значно частіше, ніж при неускладненій вагітності, реєструють як відсутність витків, так і гіперзвивистість. Затримка росту плода є високозначущим фактором гіперзвивистості.

Отже, на сьогодні існують вагомі передумови для включення ІСС до переліку об'єктів уваги пре- і антенатальної діагностики. На жаль, дотепер інформативність антенатального оцінювання ІСС шляхом УЗД оцінюється як невисока – до 40% адекватних результатів. Є підстави сподіватись, що вдосконалення відповідних навичок і своєчасне антенатальне виявлення аномальних варіантів звивистості пуповини спри-

ятиме вибору оптимальної тактики ведення вагітності та пологів, зниженню перинатальної смертності.

До категорії аномального, ризикованого у клінічному відношенні розташування фрагментів пуповини як один до одного або плода входять ОП, передлежання та випадіння, істинний вузол пуповини.

Відстеження віддалених наслідків у дітей першого року життя, які зазнали ОП шиї у внутрішньоутробний період, дозволило встановити зниження індексу розумового і психомоторного розвитку, що зобов'язує фахівців зосередити більшу увагу під час вагітності на даному феномені, ніж це є сьогодні. Дане положення підкріплюється відомостями про відносне зниження pH крові в артерії пуповини у плодів з ОП.

Традиційно результат вагітності та пологів при ОП розглядають у взаємозв'язку з довжиною пуповини, місцем її розташування на тілі плода, щільністю обвиття, діаметром та іншими параметрами.

Точність антенатальної діагностики ОП підвищується у міру збільшення терміну вагітності. Достовірність УЗД щодо цього стану сягає 94,7% у межах двох днів після проведення дослідження до пологів і знижується до 81,5% у межах тижня, що побічно свідчить про вірогідність формування обвиття або звільнення від нього у пізні терміни. Колірне допплерівське картування забезпечує достовірність діагностики до 96,8%.

Для патології вартонова студня характерні такі прояви, як мукоїдна дегенерація або псевдокісти, набряк, констрикція пуповини. Констрикція чи звуження пуповини у місці прикріплення ембріонального стебла зазвичай є причиною загибелі плода у I триместрі вагітності. Мукоїдна дегенерація пуповини не підвищує смертності у перинатальний період.

Відсутність пуповини (ахордія) є аномалією розвитку ембріонального стебла, вкрай рідким летальним пороком, за наявності якого плацента безпосередньо прикріплюється до тіла плода.

Перелік судинних аномалій пуповини включає єдину артерію пуповини і протилежний варіант – збільшення кількості артерій, а також артеріовенозний шунт, аневризми вени або артерії. Більш ніж 3 судини пуповини фіксують у 6,2% випадків. Той факт, що збільшений судинний профіль частіше спостерігається у запеклих курців, дозволяє припустити реакцію на внутрішньоматкову гіпоксію або епігенетичний механізм.

З патологією судин пуповини асоціюється висока перинатальна смертність. Спонтанний тромбоз із повною оклюзією однієї із артерій у поєднанні з некрозом судинної стінки є клініко-патологічною знахідкою у 38% випадків тяжкої ЗВР плода, у 25% випадків внутрішньоутробної загибелі. Більшість подібних випадків (82%) співпадає з іншими аномаліями пуповини (висока звивистість, елонгація, периферійне прикріплення), а також тромботичною васкулопатією плода, ендоваскулітом стовбурових артерій ворсинок плаценти. Клінічний досвід свідчить, що ця патологія лежить в основі повторних порушень серцевого ритму плода, без відновлення, у терміні 33–40 тиж.

Отже, наведені дані дозволяють скласти уявлення про багатогранний спектр патології та девіантних варіантів пуповини, які знаходяться у безпосередньому зв'язку з негативними перинатальними результатами. Проте привертає увагу відсутність у сучасній науковій літературі й практичних настановах консенсусу щодо обсягу прогностичних критеріїв, діагностичних опцій під час спостереження вагітних, у фокусі уваги яких була б патологія пуповини. Тому буде корисним обмін досвідом фахівців з цієї проблеми за результатами експертних оцінок, що сприятиме уточненню клінічного змісту окремих варіантів патології пуповини, а отже – оптимізації ведення вагітності та ефективного розродження.

Актуальное представление о роли патологии пуповины в перинатальной медицине (Клиническая лекция)

Л.Г.Назаренко

Актуальность проблемы аномалий строения и расположения пуповины определяется их широкой распространенностью, взаимосвязью с развитием интранатального дистресса, асфиксии, мертворождаемостью. Эта патология отличается несовершенством диагностики, непредсказуемостью последствий, недооценкой клинического значения для психоневрологического развития ребенка в последующие периоды жизни. В статье приведены данные об отдельных вариантах патологии пуповины, отражены их происхождение и клиническое значение. Подчеркнута важность целевого внимания к антенатальной диагностике аномалий строения, функции и расположения пуповины для предупреждения интранатальной смертности и осложнений для новорожденного.

***Ключевые слова**: пуповина, аномалии, перинатальная патология, извитость, обвитие.*

Current insights on the role of umbilical cord disease in perinatal medicine (Clinical lecture)

L.G. Nazarenko

The urgency of the problem of abnormalities in the structure and location of the umbilical cord is determined by their widespreadness, interconnectedness with the development of intranatal distress, asphyxia and stillbirth. This pathology is characterized by imperfection of diagnostics, unpredictability of consequences, underestimation of clinical significance for neuropsychological development of the child in subsequent periods of life. The article presents data on individual variants of the pathology of the umbilical cord, showing their origin and clinical significance. The expediency of targeted attention to antenatal diagnosis of abnormalities of construction, function and location of the umbilical cord to prevent intranatal mortality and complications of the newborn is emphasized.

***Key words**: umbilical cord, anomalies, perinatal pathology, inflammation, bending.*

Сведения об авторе

Назаренко Лариса Григорьевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61000, г. Харьков, ул. Амосова, 58. *E-mail: dr.lgn@ukr.net*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аряєв В.К. Неонатологія / Аряєв В.К. – К. : АДЕФ-Україна, 2003. – С. 110–139.
2. Асфиксия новорожденных / Н.П. Шабалов, Н.П. Любименко, В.А. Любименко [и др.]. – М.: МЕД-пресс, 1999. – 346 с.
3. Брехман Г.И. Волновые механизмы обмена информацией в обновляемых системах / Г.И. Брехман // Системные исследования и управление открытыми системами. – Хайфа, 2006. – Вып. 2. – С. 87–96.
4. Гиперактивные дети. Коррекция психомоторного развития / П. Альтхерр, Л. Берг, А. Вельфль, М. Пассольт. – М. : Академия, 2004. – 160 с.
5. Ma'ayeh M. Hypercoiling of the umbilical cordeis it clinically relevant? / M. Ma'ayeh, A. Varughese, N. Purandare [et al.] / American Journal of Obstetrics & Gynecology. – January 2014. – Vol. 210, Issue 1. – S107.
6. Евтушенко С.К. Синдром дефицита внимания и гиперактивности у детей с измененной и неизмененной ЭЭГ: новые подходы в терапии / С.К. Евтушенко, Е.В. Порошина, А.А. Омельяненко // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 5 (35). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/issue-13643/
7. Чагаев Ч.Г. Патология пуповины / Под ред. проф. В.Е. Радзинского. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. – 96 с.
8. Baergen R. N. Manual of pathology of the human placenta / R.N. Baergen. – New York : Springer-Verlag, 2011. – 540 p.

9. Collins J.H., Collins C.L., Collins C.C. Umbilical Cord Accidents – 2004. – 72 p.
10. Costa S.L. / Screening for Placental Insufficiency in High-risk Pregnancies: Is Earlie Better? // Placenta. – 2008. – V.29, Issue 12. – P. 1034–1040.
11. Gilbert J.S. Circulating and utero-placental adaptation to chronic placental ischemia in rat / J.S. Gilbert [et al.] // Placenta. – 2012. – V. 33, Issue 2. – P. 100–105.
12. Machin G.A. Abnormal umbilical cord coiling is associated with adverse perinatal outcomes / G.A. Machin, J. Ackerman, E. Gilbert-Barness // Pediatr. Dev Pathol. – 2000. – No. 3 (5). – P. 462–471.
13. Meng F. Calcium oscillations induced by ATP in human umbilical cord smooth muscle cells / F. Meng, W. To, J. Kirkman-Brown [et al.] // Journal of Cellular Physiology. – Vol. 123, No. 1. – 2007. – P. 79–87.
14. Park Ch.W. Longer latency to delivery is associated with more frequent inflammation-free extra-placental membranes and umbilical cord in the setting of preterm-PROM with intra-amniotic inflammation / Ch.-W. Park, J. S. Park, S. Mi[et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2017. – Vol. 216, Issue 1, S201–S202.
15. Pathak S. Cord coiling, umbilical cord insertion and placental shape in an unselected cohort delivering at term: relationship with common obstetric outcomes / S. Pathak, E. Hook, G. Hackett // Placenta. – 2010. – Vol. 31, No. 11. – P. 963–968.
16. Proctor L. K. Umbilical cord diameter percentile curves and their correlation to birth weight and placental pathology / L. K. Proctor // Placenta. – 2013. – No. 34. – P. 62–66.
17. Rosenbloom J. Electronic fetal monitoring patterns on admission and in the active phase associated with elevated umbilical cord arterial lactate at term / J. I. Rosenbloom J., Molly, J. Stout [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – January 2017. – Vol. 216, Issue 1, Supplement, Pages S438–S439 DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.11.489.
18. Sebire N. J. Pathophysiological significance of abnormal umbilical cord coiling index / N. J. Sebire // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2007. – No. 30 (6). – P. 804–806.
19. Timofeev J. Assessment of the number of umbilical cord vessels at the time of nuchal translucency screening / J. Timofeev, M. Holland, C. Clark-Ganheart [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – January 2014. – Vol. 210, Issue 1, Suppl. – P. S90.
20. Tuuli M. Umbilical cord arterial lactate compared with pH for predicting neonatal morbidity at term: a prospective cohort study / M. Tuuli, A. Shanks, A. Odibo [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2014. -Vol. 210, Issue 1. - S21–S22.
21. Weiner E. The role of the umbilical cord in the genesis of non-reassuring fetal heart rate leading to emergent cesarean sections / E. Weiner, N. Fainstein, J. Bar, M. Kovo. – American Journal of Obstetrics & Gynecology // 2015. – Vol. 212, Is. 1. – P. S134.

Статья поступила в редакцию 19.12.2018

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ
(одна або декілька правильних відповідей)

1. Народження дитини з обвиттям пуповини:
- ❑ Є фактором ризику розвитку розумового і статокінетичного відставання
- ❑ Асоціюється з синдромом гіперактивності дитини у майбутньому
- ❑ Зумовлено дієтичними перевагами у жінки.

2. Танатогенез у випадках обвиття пуповини навкруг шиї дитини зумовлений:
- ❑ Удавленням шиї плода
- ❑ Порушенням плацентарного кровообігу
- ❑ Припиненням плацентарно-плодового кровообігу.

3. Пуповина довжиною ≥ 60 см:
- ❑ Вважається перешкодою для народження дитини і вимагає розродження шляхом кесарева розтину
- ❑ Є фактором ризику антенатальної загибелі
- ❑ Є варіантом норми.

4. Порушення пуповинного кровообігу:
- ❑ Є типовим проявом тромбофілічного синдрому у жінки
- ❑ На сучасному рівні є непередбачуваною подією під час пологів і не підлягає діагностиці
- ❑ Підлягає розпізнаванню шляхом електронного моніторингу під час пологів.

5. Візуалізація оболонкового прикріплення пуповини можлива і необхідна:
- ❑ Під час пологів
- ❑ У терміні доношеної вагітності
- ❑ Під час другого скринінгу.

6. Чи є підстави вважати реальністю зв'язок між обвиттям пуповиною і психоемоційним стресом матері:
- ❑ Так
- ❑ Ні.

7. Спіралізація пуповини вважається нормальною при:
- ❑ 0,5 витках на 10 см довжини
- ❑ 1–3
- ❑ 5–10.

8. Судини пуповини:
- ❑ Мають здатність до скорочення синхронно зі скороченням серця матері
- ❑ Ритмічно скорочуються відповідно до серцевої діяльності плода
- ❑ Не мають скорочувальної активності.

9. Нозологічні форми патології пуповини представлені у МКХ-10:
- ❑ У класі акушерських ускладнень пологів
- ❑ Серед патологічних станів плода і новонародженого
- ❑ В обох класах.

10. Діаметр пуповини:
- ❑ Залежить від обсягу вартонова студня
- ❑ Перебуває в асоціативному зв'язку з масою плаценти і новонародженого
- ❑ Обидві відповіді вірні.

11. Оболонкове прикріплення пуповини:
- ❑ Є результатом порушення на ранніх стадіях вагітності – бластогенезу і імплантації
- ❑ Частіше діагностують у жінок-курців
- ❑ Обидві відповіді правильні.

12. Відсутність звивистості пуповини асоціюється з:
- ❑ Сприятливим станом дитини
- ❑ Багатоплідною вагітністю
- ❑ Зростанням ризику інтранатальних ускладнень.

13. Достовірність діагностики обвиття пуповини навкруг плода за допомогою УЗД:
- ❑ Збільшується у міру збільшення терміну вагітності
- ❑ Знижується у міру збільшення терміну вагітності
- ❑ Забезпечується шляхом колірного допплерівського картування.

14. Чи можливе «звільнення» від обвиття пуповиною за типом «ковзної петлі» при нормальному об'ємі навколоплідних вод при доношеній вагітності?
- ❑ Так.
- ❑ Ні.

UDC 616.9+618.36+616-08+612.6

The main markers of liver function abnormalities in pregnant women with positive HBsAg

N.Y. Kurtash, O.M. Perkhulyn, L.V. Pakharenko
SHEE «Ivano-Frankivsk National Medical University»

Increasing the frequency of HBsAg in pregnant women is a particular concern for obstetricians and infectious disease physicians because due to significant adverse effects on the course of pregnancy, childbirth, perinatal loss, and vertical transmission of hepatitis B pathogen from mother to child.
The objective: **of this study was to estimate of liver functional state in pregnant women with viral hepatitis B.**
Material and methods. We examined 131 pregnant women in term of gestation 28-40 weeks. 75 persons of them with HBV-infection formed the basic group. The control group consisted of 56 healthy pregnant women without HBV-infection.
Results**. We determined that the rate of pigment metabolism, bilirubin, in pregnant women with HBV infection, had the physiological ranges. The level of protein metabolism indice was significantly higher in women of the basic group – the value of thymol test was 8.01±1.39 units (p<0.05). The significant increase in transaminase activity was found in 61.33% of pregnant women with HBV infection. Thus, the level of alanineaminotransferase was 1.31±0.68 μmol/h ml (p<0.05), aspartateaminotransferase – 1.12±0.19 μmol/h·ml (p<0.05). The level of gamma-glutamyltransferase was significantly higher in 93.33% of women with HBV infection and was 66.79±19.9 U/l (p<0.05). The level of hepatic alkaline phosphatase was elevated in 32.00% persons in the basic group and corresponded to 95.07±38.52 IU/l.**
Conclusion**. The study of the course of viral hepatitis B in pregnant women using the estimation of the activity of gamma-glutamyltransferase in blood serum allows to determine the early diagnosis of functional disorders in hepatobiliary system. Indices of protein metabolism (thymol test) and the enzyme activity level (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyltransferase and alkaline phosphatase) was significantly higher compared to the controls in pregnant persons with HBV-infection. Such changes may indicate the presence of cytological, hepatodepressive, and mesenchymal-inflammatory syndromes, and disturbance of protein metabolism.**
Key words: *pregnancy, viral hepatitis B, liver function.*

According to WHO data, 325 million people worldwide suffer from viral hepatitis B. This pathology is the reason of liver cancer that leads to up to 1.34 million deaths every year. In 2015 year 887 thousand lethal cases are the results of complications of this disease (including cirrhosis and liver cancer) [6]. According to the previous estimation 257 million people have infection of viral hepatitis B (positive surface antigen of hepatitis B). It is a pity but Ukraine is one of the leaders of last positions in Europe in spreading of this infection.

Hepatitis B is a chronic infection that can have the asymptomatic course for a long period of time, even some years or decades. At least 46% of cases of liver cancer are the result of late diagnosis and treatment of viral hepatitis B. Poor test screening and not enough treatment consists the group of problems that must be solved to have the possibility to defeat this disease.

Increasing the frequency of HBsAg in pregnant women is a particular concern for obstetricians and infectious disease physicians because due to significant adverse effects on the course of pregnancy, childbirth, perinatal loss, and vertical transmission of hepatitis B pathogen from mother to child [1, 2]. According to the reports of the Ministry of Health of Ukraine, HBsAg screening is performed to pregnant women. But the detection of the positive results only limited measures is provided which can prevent the vertical transmission of the virus. Enough attention is not paid to the clinical, biochemical and serological examination of such women in the dynamics on different terms of pregnancy, due to the lack of subjective and objective signs of HIV-infection. The complete examination of most of these patients allows to find morphological, biochemical and immunological signs of liver damage [4]. However, the diagnosis of the pathological process in the liver is most often is based on the biochemical study of blood serum: the determination of the level of bilirubin, the activity of aminotransferases in pregnant women, that is, the so-called liver tests, which are significant for diagnosis of HBV-infection only in cases of severe and prolonged disorders of liver functions. Not enough attention is paid to the early diagnosis of hepatobiliary problems in pregnant women with viral hepatitis B [3].

Determination of gamma-glutamyltransferase (GGT) in blood serum is the perspective approach for early diagnosis of liver damage in pregnant women with HBV-infection. The activity of this enzyme in blood serum in pregnant women increases in cases of the presence of any pathology of liver and biliary tract and, conversely, the probability of liver disease is very low in cases of normal enzyme activity [4, 5]. The degree of activity of GGT in blood serum is noticeably different due to kind of damage factor. This allows to use this enzyme for differential diagnostic of HBV-infection in pregnant women [5].

The objective: of this study was to estimate of liver functional state in pregnant women with viral hepatitis B.

MATERIAL AND METHODS

Clinical examination was carried out on the basis of Ivano-Frankivsk City Clinical Perinatal Centre. We examined 131 pregnant women in term of gestation 28–40 weeks. 75 persons of them with HBV-infection formed the basic group. The control group consisted of 56 healthy pregnant women without HBV-infection and pathology of hepatobiliary system of non-infectious origin. Inclusion criteria: HBV-infection (positive HBsAg), the absence of other diseases of liver and gallbladder, written consent of the patient. All patients with HBV-infection were consulted by infectious disease physician, such women did not need to be treated by antiviral therapy and also they have negative result of DNA of virus of hepatitis B. Exclusion criteria: pregnant women with jaundice, urobilirubinuria, positive markers of viral hepatitis A, C, D, E, presence of hepatoses, hepatitis of non-viral etiology, liver cirrhosis.

Gamma-glutamyltransferase, alkaline phosphatase (ALP), thymol test, total bilirubin and its fractions, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) were determined in blood serum.

Program Statistica 6.0 was used for statistical analysis. We calculated parameters of descriptive statistics – mean, standard error. Nonparametric Mann-Whitney criterion for comparing two independent samples was used. The difference between the values that were compared was considered significant by $p \leq 0.05$.

RESULTS AND THEIR DISCUSSION

The average age of persons in control group was 24.31±1.62 years, basic one – 28.30±1.55 years. Primipara persons were the majority of pregnant women accounted for 69.64% in the control group (39 persons) and 65.33% in the basic one (49 individuals). Two (3.57%) control women and 5 (6.67)% subjects with HBV-infection had cesarean section in anamnesis.

We determined that the indices of pigmentary and protein metabolism in pregnant women in the control group were the following: the level of total bilirubin was 12.22±2.65 mlmol/l (75% indirect fraction and 25% – direct one), timol test – 2.07±1.0 units, ALP – 56.35±18.11 IU/l. Marks of liver enzyme activity in blood serum demonstrated such results: the level of ALT was 0.32±0.23 μmol/h•ml, AST – 0.41±0.13 μmol/h•ml. The amount of above mentioned enzymes is slightly increased by physiological pregnancy but they are still in normal ranges. The level of GGT was 16.41±10.53 U/l that also corresponds to physiological indices.

Results of examination of pregnant women with HBV-infection demonstrated that the level of bilirubin, the indicator of pigmentary metabolisms, had physiological ranges and was 17.30±1,56 mlmol/l (the amount of direct bilirubin consist 25% , non-direct one – 75%). The indices of protein metabolism in women in the basic group were significantly higher compared to the controls. So, the meaning of thymol test was 8.01±1.39 units ($p<0.05$). Thus, we can suggest that women with HBV-infection have changes in the protein indices in blood serum.

The study of the activity of blood serum indices in pregnant women with HBV-infection demonstrated significant changes in the level of indices compared to the healthy individuals. We determined the significant increase of enzyme indices activity of transaminases in 46 (61.33%) persons in the basic group. The amount of ALT was 1.31±0.68 μmol/h•ml ($p<0.05$) and AST – 1.12±0.19 μmol/h•ml ($p<0.05$). Traditionally the growth of ALT and AST activities can be interpreted as the disorders of histohematic barrier or as the presence of cytolysis activation.

The GGT level was significantly higher in persons with HBV-infection compared to the controls – 66.79±19.9 U/l ($p<0.05$). Gamma-glutamyltransferase was elevated in 70 (93.33%) patients in the basic group. Alkaline phosphatase level increased in women with HBV-infection till 95.07±38.52 IU/l and was high in 24 (32.00%) patients.

CONCLUSION

The study of the course of viral hepatitis B in pregnant women using the estimation of the activity of gamma-glutamyltransferase in blood serum allows to determine the early diagnosis of functional disorders in hepatobiliary system. Indices of protein metabolism (thymol test) and the enzyme activity level (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyltransferase and alkaline phosphatase) was significantly higher compared to the controls in pregnant persons with HBV-infection. Such changes may indicate the presence of cytological, hepatodepressive, and mesenchymal-inflammatory syndromes, and disturbance of protein metabolism.

Основні маркери порушення функції печінки у вагітних з позитивним HBsAg

Н.Я. Курташ, О.М. Перхулін, Л.В. Пахаренко

Підвищення частоти виявлення HBsAg у вагітних викликає особливе занепокоєння в акушерів-гінекологів та інфекціоністів насамперед внаслідок значного негативного впливу на перебіг вагітності, пологів, рівня перинатальних втрат і вертикальної передачі збудника гепатиту В від матері до дитини.

Мета дослідження: оцінювання функціонального стану печінки у вагітних з вірусним гепатитом В.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 131 жінки у терміні 28–40 тиж вагітності, які були розподілені на наступні групи: основна група – 75 вагітних з HBV-інфекцією і контрольна – 56 умовно здорових вагітних без даної патології.

Результати. Під час обстеження вагітних з HBV-інфекцією було встановлено, що показник пігментного обміну – білірубін знаходився у межах фізіологічної норми. Показник білкового обміну був достовірно вищий у жінок основної групи – значення тимолової проби становило 8,01±1,39 одиниць ($p<0,05$). Установлено достовірне підвищення активності трансаміназ у 61,33% вагітних з HBV-інфекцією. Так, рівень аланін-амінотрансферази становив 1,31±0,68 мкмоль/год·мл ($p<0,05$), аспартатамінотрансферази – 1,12±0,19 мкмоль/год·мл ($p<0,05$). Значення гамма-глутамілтрансферази було достовірно вищим у 93,33% жінок з HBV-інфекцією і становило 66,79±19,9 ОД/л ($p<0,05$). Значення печінкової лужної фосфатази було підвищеним у 32,0% осіб основної групи та відповідало рівню 95,07±38,52 Мо/л.

Заключення. Вивчення особливостей HBV-інфекції у вагітних шляхом оцінювання активності гамма-глутамілтрансферази у сироватці крові дозволяє провести ранню діагностику функціональних порушень гепатобіліарної системи. У жінок із HBV-інфекцією показники білкового обміну (тимолова проба) та ферментативної активності (аланін-амінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, гамма-глутамілтрансфераза та лужна фосфатаза) були достовірно вищими від фізіологічної норми, що свідчить про наявність цитологічного, гепатодепресивного та мезенхімально-запального синдромів та порушення білкового обміну.

Ключові слова: *вагітність, вірусний гепатит В, функції печінки.*

Основные маркеры нарушения функции печени у беременных с положительным HBsAg

Н.Я. Курташ, О.М. Перхулин, Л.В. Пахаренко

Повышение частоты выявления HBsAg у беременных вызывает особое беспокойство у акушеров-гинекологов и инфекционистов прежде всего вследствие значительного негативного влияния на течение беременности, родов, уровня перинатальных потерь и вертикальной передачи возбудителя гепатита В от матери к ребенку.

Цель исследования: оценка функционального состояния печени у беременных с вирусным гепатитом В.

Материалы и методы. Проведено обследование 131 женщины в сроке 28–40 нед беременности, которые были разделены на следующие группы: основная группа – 75 беременных с HBV-инфекцией и контрольная – 56 условно здоровых беременных без данной патологии.

Результаты. При обследовании беременных с HBV-инфекцией было установлено, что показатель пигментного обмена – билирубин находился в пределах физиологической нормы. Показатель белкового обмена был достоверно выше у женщин основной группы – значение тимоловой пробы составило 8,01±1,39 единиц ($p<0,05$). Установлено достоверное повышение активности трансаминаз у 61,33% беременных с HBV-инфекцией. Так, уровень аланин-аминотрансферазы составил 1,31±0,68 мкмоль/ч•мл ($p<0,05$), аспартатаминотрансферазы – 1,12±0,19 мкмоль/ч•мл ($p<0,05$). Значение гамма-глутамилтрансферазы было достоверно выше у 93,33% женщин с HBV-инфекцией и составило 66,79±19,9 ЕД/л ($p<0,05$). Уровень печеночной щелочной фосфатазы был повышенным у 32,0% лиц основной группы и составил 95,07±38,52 Мо/л.

Заключение. Изучение особенностей HBV-инфекции у беременных путем оценки активности гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови позволяет провести раннюю диагностику функциональных нарушений гепатобилиарной системы. У беременных с HBV-инфекцией показатели белкового обмена (тимоловая проба) и ферментативной активности (аланин-аминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза и щелочная фосфатаза) были достоверно выше физиологической нормы, что свидетельствует о наличии цитологического, гепатодепрессивного и мезенхимально-спалительного синдромов и нарушения белкового обмена.

Ключевые слова: *беременность, вирусный гепатит В, функции печени.*

Сведения об авторах

Курташ Наталия Ярославовна – Кафедра акушерства и гинекологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (050) 677-75-75. *E-mail: tasha_9@ukr.net*

Перхулин Оксана Мирославовна – Кафедра акушерства и гинекологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (097) 647-18-55. *E-mail: operhulyn@gmail.com.*

Пахаренко Людмила Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (097) 430-69-21. *E-mail: ludapak@ukr.net*

LITERATURE

1. Giles M. Clinical and virological predictors of hepatic flares in pregnant women with chronic hepatitis B / M. Giles, K. Visvanathan, S. Lewin [et al] // Gut. – 2015. – Vol. 64, N 11. – P. 1810–1815.
2. Lobstein S. Prevalence of hepatitis B among pregnant women and its impact on pregnancy and newborn complications at a tertiary hospital in the eastern part of Germany / S. Lobstein, R. Faber. H.L. Tillmann // Digestion. – 2011. – Vol. 83 (1–2). – P. 76–82.
3. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. In: Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2015. p. 400.
4. Hay J. E. Liver disease in pregnancy / Hay J. E. // Hepatology. – 2012. – Vol. 47, N 3. – P. 1067–1076.
5. Ruiz F., Riely C.A., eds. Part VIII. Women and Liver Diseases. Pregnancy and Liver Disease // Wu G.Y., Israel J., eds. Diseases of the Liver and Bile Ducts: Diagnosis and treatment. – Totowa, NJ: Humana Press, 2008. – 359–370.
6. Immunization, Vaccines and Biologicals: Data, statistics and graphics [Electronic resource]: World Health Organization, 2018. – Way of access: URL: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/. – Title from the screen.

Статья поступила в редакцию 16.12.2018

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

УДК. 618.14-002:616.12+618.1:616-007.2

Клинический случай диагностики, лечения эндометриоза и аномалии развития половой системы. Клиническое наблюдение множественных пороков развития мочеполовой и сердечно-сосудистой систем и эндометриоза

А.И. Дронов[1,2,3], В.Л. Дронова[1], Л.А. Рощина[1,2,3], Р.С. Теслюк[1], Е.Р. Дейнека[3]

[1]ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев
[2]Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев
[3]Киевская городская клиническая больница № 10

Разновидности аномалий и их проявлений в различных возрастных группах создают немалые трудности в распознавании этих пороков. Многие пороки развития несовместимы с жизнью. Преимущественно среди пациентов с пороками развития мочеполовой системы встречаются женщины. Патогенез пороков развития до конца не изучен. Пациенты с врожденными пороками мочеполовой системы на протяжении всей жизни переносят многочисленные хирургические вмешательства, получают медикаментозное лечение, направленное на устранение осложнений, связанных с нарушением функций.

В данном клиническом случае наблюдались многочисленные пороки развития мочеполовой и сердечно-сосудистой систем, коррекцию которых проводили на протяжении 19 лет. Кроме того, у данной пациентки проводили медикаментозное и хирургическое лечение эндометриоза.

Пороки развития требуют пожизненного лечения и материального обеспечения. Они приводят к инвалидизации, астенизации, суицидальным попыткам пациентов. При определении причин возникновения пороков развития их ликвидация, ранняя диагностика могут позволить уменьшить количество людей, страдающих от симптомов нарушения функций органов.

Ключевые слова: *пороки развития мочеполовой и сердечно-сосудистой систем, эндометриоз.*

Аномалии развития мочеполовой системы многочисленны и разнообразны. Влияние патологических факторов в период 15–94 дней внутриутробного развития приводит к возникновению этой патологии. По статистическим данным, 10–14% детей рождаются с различными аномалиями мочеполовой системы. В начале, а иногда в течение всей жизни, некоторые из них не проявляются, но ряд пороков развития сопровождается тяжелыми нарушениями, иногда не совместимыми с жизнью [1].

Пороки развития мочеполовой системы часто сочетаются с пороками развития других органов и систем: костной, нервной, сердечно-сосудистой [2]. Winter и соавторы описали комбинацию аплазии почек (гипоплазии) с атрезией влагалища и оссификацией среднего уха. При комбинации перечисленных выше врожденных аномалий с деформацией костной ткани эта патология получила название MURCS-ассоциации (Müllerian aplasia, Renal aplasia, Cervico-thoracic Somatic dysplasia). У пациентов с MURCS-синдромом ренальная агенезия или эктопия почек наблюдается в 88% случаев. Комбинация отсутствия влагалища, матки (или наличие ее рудимента), аномалия почек и скелета известна под названием синдрома Mayer–Rokitanski–Kuster–Hauser [3]. В литературе описаны случаи унилатеральной ренальной агенезии у пациентов с синдромом Kallmann. Кроме того, аномалии развития мочеполовой системы выявляют у пациентов с синдромом Goldenhar, VACTERL-ассоциацией, синдромом Turner. (MURCS (Müllerian duct aplasia–renal agenesis–cervicothoracic somite dysplasia): a rare cause of primary amenorrhoea Sunil Kumar and Shruti Sharma).

По данным литературы, у 40% женщин с однорогой маткой имеется аномалия развития почек [4]. Ashley и Mostofi отметили, что из 22 пациенток с односторонней ренальной агенезией у 3 выявлена аномалия матки (hemiuterus), отсутствовали один из яичников и маточная труба с той же стороны [5]. Rolen с соавторами выявили у 67% пациенток с однорогой маткой ипсилатеральную ренальную агенезию, у 13% из них наблюдалась тазовая эктопия [6]. Li с соавторами доложили, что у 30% женщин с аномалией мюллерова протока диагностировали агенезию почки [7]. Унилатеральная почечная агенезия была описана в ассоциации с рудиментарным маточным рогом, аномалией маточной трубы и яичника в грыжевом мешке при паховой грыже [8]. Врожденная односторонняя агенезия почек наблюдается в 0,93–1,8 случаев на 1000 аутопсий. Аномалии половых органов наблюдаются у 37–60% женщин и 12% мужчин с врожденной унилатеральной ренальной агенезией. Среди аномалий половых органов у женщин чаще всего диагностируют агенезию, удвоение, рудиментарную, однорогую, двурогую матку, удвоение или отсутствие влагалища, отсутствие или гипоплазию яичников, отсутствие маточных труб [9, 10]. Удвоение матки с обструкцией гемивагины – довольно редкая комбинация пороков, описанная в литературе [11].

Врожденные аномалии урогенитального тракта – наиболее часто выявляемые пороки развития у плода и новорожденных. Однако полное отсутствие мочевого пузыря является одним из самых тяжелых пороков развития, который редко диагностируют – 1:600 000, преимущественно у женщин (соотношение женщин к мужчинам 30:1). Описан 61 случай агенезии мочевого пузыря, из них только в 23 – рождены живые дети [12].

В данной статье были продемонстрированы особенности диагностики, хирургического лечения больной с эндометриозом и аномалией развития мочеполовой и сердечно-сосудистой систем. При этом были проведены общепринятые клинико-лабораторные, инструментальные исследования.

Клинический случай

Пациентка Л., 1995 г.р., жительница Полтавской области, госпитализирована в плановом порядке 11.12.2017 г. в хирургическое отделение клинической больницы № 10 по направлению ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии

имени академика Е.М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины» с диагнозом: Двухсторонние эндометриоидные кисты яичников. Двурогая матка. Гематометра. Гематосальпинкс справа. Дисгенезия шейки матки. Состояние после хирургического лечения врожденных аномалий мочевой и сердечно-сосудистой систем. Хроническая болезнь почек. Ангиолипома левой почки. Мочекаменная болезнь. Хронический калькулезный холецистит.

С 27.11.2017 г. по 11.12.2017 г. больная находилась в отделении оперативной гинекологии в Институте педиатрии акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины, где выполнены детальный сбор анамнеза, обследование, предоперационная подготовка и лечение почечной недостаточности. При обследовании в ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины» были получены следующие результаты. По данным:

– общего анализа крови (10.12.2017 г.): эритроциты – $4{,}19 \times 10^{12}$/л, гемоглобин – 120 г/л, лейкоциты – $5{,}1 \times 10^{9}$/л, СОЭ – 17 мм/ч, глюкоза крови – 7,7 ммоль/л;

– биохимического анализа крови: билирубин – 9,7 мкмоль/л, мочевина – 7,8 ммоль/л, креатинин – 157 мкмоль/л, общий белок – 59 г/л.;

– коагулограммы (04.12.2017 г.): фибриноген – 3,77 г/л, фибрин – 17 млг/л, ПТИ – 78%;

– общего анализа мочи (10.12.17 г.): белок – 0,99 г/л, эритроциты – 46–86 в поле зрения, лейкоциты – 30–40 в поле зрения, фосфаты – большое количество, бактерии – ++, слизь густо покрывает поле зрения, эпителий полиморфный в большом количестве.

УЗИ органов брюшной полости и органов малого таза (27.11.2017 г.): печень в размерах не увеличена, эхогенность повышена, структура однородная. Внутрипеченочные протоки не расширенные. Холедох 5 мм. Воротная вена 11 мм. Желчный пузырь не увеличен, стенка – 3 мм, конкременты – до 18 мм. Поджелудочная железа: головка – 14 мм, тело – 11 мм, хвост – 15 мм, структура однородная, эхогенность не повышена.

Почки: правая опущенная – 84*51 мм, чашечно-лоханочная система – 27*24 мм; левая почка – 74*41 мм, гидронефроз.

Тело матки – 49*35*33 мм, смещено влево, Г-образной изогнутой формы. Контуры тела матки четкие, поверхность ровная. Стенки симметричны по толщине. Эндометрий толщиной до 1,3 мм (гормональная аменорея). Полость матки не расширена, не деформирована. Длина шейки матки 30 мм, канал шейки матки без особенностей. Справа визуализируется образование овальной формы с четким контуром, выполнено мелкодисперсными образованиями 75*52 мм, к нижнему краю прилегает яичник 54*31 мм, содержит образования мелкодисперсной структуры 36*21 мм. Между правым яичником и маткой визуализируется расширенная справа труба, с эхо(+) содержимым 61*29 мм. Визуализация левого яичника затруднена.

Заключение: Эндометриоидная киста правого яичника. Правосторонний гематосальпинкс. Спаечный процесс органов малого таза. Эндометриома возможно левого яичника.

МРТ органов малого таза (09.09.2017 г.): на серии МР-томограмм отмечаются аномалии развития матки. В положении antiversio antiflexio отмечается смещенная влево однорогая матка размерами 61*31*26 мм. Зональная анатомия ее снижена, переходная зона не выражена, ширина эндометрия 2 мм. На границе нижней трети тела матка Г-образно деформирована. Шейка матки небольших размеров, соединяется с влагалищем, канал шейки матки шириной 2 мм. К правым отделам матки прилежит неправильной округлой формы образование 57*46*68 мм с четкими контурами, стенками по структуре и сигнальным характеристикам, идентичным миометрию (наиболее вероятно – изолированный рудиментарный рог матки), в полости этого образования определяется геморрагическое содержимое. Шейка у данного рога не визуализируется. К верхним его отделам прилежит неправильной формы кистозно-солидный конгломерат, представленный расширенной вогнутой, заполненной геморрагическим содержимым маточной трубой, спаянной с правым яичником. В структуре яичников визуализируется несколько фолликулов. К передним отделам левого рога матки прилежит левый яичник с нечеткими контурами за счет фиброзно-спаечных изменений малого таза. В яичнике несколько фолликулов (диаметром 3–11 мм) и две кисты с белковым (геморрагическим содержимым) диаметром до 7 мм. Сверху к левому яичнику прилежит дистопичная, ротованая левая почка, в которой отмечается расширение чашечно-лоханочной системы.

Стенка влагалища равномерной толщины. Мочевой пузырь в типичном месте не визуализируется. В его проекции есть щелеобразное полое образование (примерно размером 31*28*5 мм), подпаеное к передней стенке влагалища, без признаков мочеиспускательного канала и мочеводов, рудиментарный мочевой пузырь.

В правой подвздошной области (над конгломератом из маточной трубы и правого яичника) визуализируется неправильной формы полое образование с жидкостным содержимым, в просвете которого нельзя исключить конкремент размерами 12*7*7 мм – наиболее вероятно, сформированный мочевой пузырь. Мочеточники не визуализируются. Прямая кишка, параректальная клетчатка без особенностей. Лимфатические узлы в полости таза не увеличены. Свободной жидкости в малом тазе нет.

По данным ЭКГ (28.11.2017 г.): Синусовая брадикардия, ЧСС 52 в 1 мин, нормальное положение электрической оси сердца – 45°. Диффузные изменения миокарда.

Эхокардиография сердца (12.09.2017 г.): Систолическая функция левого желудочка сохранена, ранние признаки диастолической дисфункции. Давление в малом круге кровообращения не повышено.

Рентгенография органов грудной клетки (28.11.2012 г.): Поля легких чистые. Корни легких структурно без изменений. Синусы свободны. Границы сердца без особенностей.

Из анамнеза жизни установлено, что в детском возрасте у пациентки выявлены и устранены путем хирургических вмешательств множественные пороки развития мочевой и сердечно-сосудистой систем: аплазия мочевого пузыря, удвоение левого мочеточника, эктопии мочеточников во влагалище, влагалищно-мочеточниковые свищи, удвоение левой почки, эктопия почек (подвздошное расположение правой почки, тазовое расположение почек слева), стеноз легочной артерии, дефект межпредсердной перегородки. В возрасте трех лет оперирована по поводу аномалий развития сердечно-сосудистой системы; выполнены: вальвулотомия, пластика дефекта межпредсердной перегородки. В 2004 году проведена хирургическая коррекция аплазии мочевого пузыря и эктопии мочеточников (илеоцекоцистопластика по методике Indiana-pouch с выведением аппендикоцистокутанеостомы и уретроилеоанастомозом справа), через 6 мес – лапаротомия, уретроилеоанастомоз слева, дренирование брюшной полости. В 2008 году проведена ревизия артифициального мочевого пузыря, реимплантация мочеточников с обеих сторон в неоцистис по Витцелю, закрытие илеоцистокутанеостомы, удаление конкрементов мочевого пузыря. В 2009 году выполнена нижняя пиелорезервуаростомия слева. В период полового созревания у пациентки выявлена врожденная патология половой системы (двурогая матка). Установлен диагноз эндометриоза, по поводу которого пациентка получала консервативное лечение (диеногест). В 2014 году под контролем УЗИ выполнено дренирование эндометриоидной кисты левого яичника. В 2015 году произведена пункция брюшной полости через задний свод влагалища, дренирование объемного образования малого таза, эвакуировано до 500 мл лизированной крови. Несмотря на проводимое лечение, состояние пациентки не улучшилось, по-прежнему

беспокоил выраженный болевой синдром в нижних отделах живота, усиливающийся во время mensis (10 балов по шкале Мак-Гилла). Многочисленные оперативные вмешательства, болевой синдром привели к астенизации пациентки.

В условиях отделения оперативной гинекологии в Институте педиатрии акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины пациентка была проконсультирована нефрологом и кардиологом, проведена предоперационная подготовка (сода-буфер, липин, цефоперазон), установлен эпидуральный катетер.

При госпитализации в клиническую больницу № 10 состояние пациентки оценено как средней тяжести. Пульс – 68 уд/мин, АД – 130/70 мм рт.ст. Живот принимает участие в акте дыхания, болезненный при пальпации в нижних отделах. На передней брюшной стенке, ниже пупка на 2 см, отмечается наружное свищевое отверстие диаметром 5 мм, через которое пациентка опорожняет кандуит. В приемном отделении установлен диагноз: Урогенитальный синус. Состояние после оперативного лечения пороков мочевой и сердечно-сосудистой систем. Хронический пиелонефрит. Мочекаменная болезнь. Эндометриоидные кисты яичников. Двурогая матка. Гематометра. Гематосальпингс справа. Хронический калькулезный холецистит.

При госпитализации 11.12.2017 г. общий анализ крови: эритроциты – $3{,}4\times10^{12}$/л, гемоглобин – 125 г/л, лейкоциты – $7{,}2\times10^{9}$/л, глюкоза крови – 4,7 ммоль/л; биохимический анализ крови: билирубин – 15 мкмоль/л, мочевина – 8,8 ммоль/л, креатинин – 138 ммоль/л; общий анализ мочи: удельный вес – 1,015, pH – 7, эритроциты – 2–4 в поле зрения, лейкоциты – 8–10 в поле зрения; микробиологическое исследование мочи (12.12.2017 г. № 136–137): E.coli – 10^{9}, чувствительна к цефоперазону, ципрофлоксацину, миропинему. При УЗИ органов брюшной полости 12.12.2017 г. в малом тазе выявлено объемное образование – 54*57 мм, стенка – 14– 15 мм, содержимое гетерогенное. По данным ЭКГ: синусовая брадикардия. После двухдневной предоперационной подготовки 13.12.2017 г. по поводу эндометриодных кист яичника, правостороннего гематосальпингса, аномалий развития матки (двурогая матка), гематометры правого рога матки выполнена двухсторонняя резекция яичников с эндометриоидными кистами, тубэктомия справа, удаление правого рога матки с гематометрой, адгезиолизис. Общее время операции составило 5 ч 05 мин. Общее время анестезии – 5 ч 40 мин. Обезболивание – эндотрахеальный наркоз. Кровопотеря – 50 мл. Доступом по Пфанненштилю с иссечением послеоперационного рубца выполнена лапаротомия. В брюшной полости – выраженный спаечный процесс, в который вовлечены петли тонкого кишечника, матка, маточные трубы, яичники.

Матка представлена в виде двух образований, левый рог матки смещен влево длиной до 7 см, шириной до 4 см, толщиной 4 см. Правый рог расположен самостоятельно, отдельно от левого рога, длина, ширина и толщина до 7 см. Правая маточная труба дилатирована до 3 см, длиной до 10 см, в истмическом отделе диаметр маточной трубы 0,5 см. Правый яичник содержит кисту до 5 см в диаметре, левый яичник содержит кисту до 2 см в диаметре. При пункции правого рога матки получена лизированная кровь. Выполнено удаление правого рога матки с гематометрой, правосторонняя тубэктомия, резекция яичников с эндометриоидными кистами. Брюшная полость промыта, осушена, дренирована.

Макропрепараты:

1. Ткань правого яичника с кистой до 5 см в диаметре, на разрезе содержимое геморрагическое.

2. Ткань левого яичника с кистой до 2 см в диаметре, на разрезе содержимое геморрагическое.

3. Правая маточная труба длиной до 10 см, шириной до 3 см, содержимое мутное.

4. Правый рог матки представлен в виде замкнутого округлого образования диаметром до 7 см, на разрезе стенка до 3 см, полость до 5 см заполнена кровью.

Результаты патогистологического исследования № 12720-12733 от 27.12.2017 г.: Эндометриоидные кисты яичников. Гидропиосальпингс. Рог тела матки с аденомиозом и полипом эндометрия.

Послеоперационный период протекал без особенностей, получала цефоперазон, лецитин, настойку леспезеды головчатой, пантопразол, бупивокаин в эпидуральный катетер.

Больная Л. выписана из стационара на 7-е сутки (18.12.2017 г.) в удовлетворительном состоянии. Срок данного наблюдения составил 8 мес. На сегодня болевой синдром в нижних отделах живота пациентку не беспокоит.

ВЫВОДЫ

Разнообразие аномалий и их проявлений в различных возрастных группах создает немалые трудности в распознавании этих пороков. Многие пороки развития несовместимы с жизнью. Преимущественно среди пациентов с пороками развития мочеполовой системы встречаются женщины. Патогенез пороков развития до конца не изучен. Пациенты с врожденными пороками мочеполовой системы на протяжении всей жизни переносят многочисленные хирургические вмешательства, получают медикаментозное лечение, направленное на устранение осложнений, связанных с нарушением функций.

В данном клиническом случае наблюдались многочисленные пороки развития мочеполовой и сердечно-сосудистой систем, коррекцию которых проводили на протяжении 19 лет. Кроме того, у данной пациентки проводили медикаментозное и хирургическое лечение эндометриоза.

Нужно отметить, что любые пороки развития требуют пожизненного лечения и материального обеспечения. Они приводят к инвалидизации, астенизации, суицидальным попыткам пациентов.

Знание причин возникновения пороков развития, их ликвидация, ранняя диагностика могут позволить уменьшить количество людей, страдающих от симптомов нарушения функций органов.

Клінічний випадок діагностики, лікування ендометріозу і аномалії розвитку статевої системи. Клінічне спостереження множинних вад розвитку сечостатевої та серцево-судинної систем та ендометріозу

А.І. Дронов, В.Л. Дронова, Л.А. Рощіна, Р.С. Теслюк, Є.Р. Дейнека

Різновиди аномалій і їхніх проявів у різних вікових групах створює чималі труднощі у розпізнаванні цих вад. Багато вад розвитку несумісні з життям. Переважно серед пацієнтів з вадами розвитку сечостатевої системи зустрічаються жінки. Патогенез виникнення вад розвитку до кінця не вивчений. Пацієнти з вродженими вадами сечостатевої системи протягом усього життя переносять численні хірургічні втручання, отримують медикаментозне лікування, спрямоване на усунення ускладнень, пов'язаних з порушенням функцій. У даному клінічному випадку спостерігалися численні вади розвитку сечостатевої та серцево-судинної систем, корекцію яких проводили протягом 19 років. Крім того, у даної пацієнтки проводили медикаментозне і хірургічне лікування ендометріозу.

Вади розвитку вимагають довічного лікування і матеріального забезпечення. Вони призводять до інвалідизації, астенізації, суїцидальних спроб пацієнтів. У разі визначення причин виникнення вад розвитку їхня ліквідація, рання діагностика можуть дозволити зменшити кількість людей, які страждають від симптомів порушення функцій органів.

Ключові слова: *вади розвитку сечостатевої та серцево-судинної систем, ендометріоз.*

Clinical case of diagnosis, treatment of endometriosis and abnormal development of the reproductive system. Clinical observation of multiple developmental disorders of the genitourinary and cardiovascular systems and endometriosis

O.I. Dronov, V.L. Dronova, L.A. Roshchina, R.S. Teslyuk, E.R. Deineka

Varieties of anomalies and their manifestations in different age groups creates considerable difficulties in recognizing these defects. Many malformations are incompatible with life. Mostly among patients with malformations of the urogenital system are women. The pathogenesis of developmental malformations is not fully understood. Patients with congenital malformations of the genitourinary system undergo numerous surgical interventions throughout life; receive medication, aimed at eliminating the complications associated with dysfunction.

In our clinical case, we are faced with numerous malformations of the urogenital and cardiovascular systems, whose correction has been carried out for 19 years. In addition, this patient underwent medical and surgical treatment of endometriosis.

Malformations require lifelong treatment and material support. They lead to disability, astenisation, suicidal attempts of patients. When determining the causes of malformations, their elimination, early diagnosis can reduce the number of people suffering from symptoms of organs's dysfunction.

Key words: *urogenital and cardiovascular malformations, endometriosis*

Сведения об авторах

Дронова Виктория Леонидовна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», тел.: (044) 489-53-63. *E-mail: oog_ipag@ukr.net*

Дронов Алексей Иванович – Кафедра общей хирургии № 1 НМУ им. А.А. Богомольца, Киевский центр хирургии заболеваний печени, желчных протоков и поджелудочной железы, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 489-53-63

Рощина Лариса Александровна – Кафедра общей хирургии № 1 НМУ им. А.А. Богомольца, Киевский центр хирургии заболеваний печени, желчных протоков и поджелудочной железы, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 489-53-63

Теслюк Роман Святославович – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8;

Дейнека Евгений Романович – Киевская городская клиническая больница № 10, 03039, г. Киев, пр. Голосеевский, 59 а

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лопаткин Н.А., Люлько А.В. Аномалии мочеполовой системы. – К.: «Здоровья», 1987.

2. Association of unilateral renal agenesis and genital anomalies Amin J. Barakat Georgetown University Medical Center, Washington, VA, U.S.A Case Rep Clin Pract Rev, 2002; 3(2): 57-60.

3. Griffin JE, Edwards C, Madden JD et al: Congenital absence of the vagina: The Mayer– Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. Ann Intern Med, 1976; 85: 224-36.

4. Fedele L, Bianchi S, Agnoli B et al: Urinary tract anomalies associated with unicornuate uterus. J Urol, 1996; 155: 847-8, Woolf RE, Allen WB: Concomittent malformation, the frequent simultaneous occurrence of congenital malformations of the reproductive and urinary tracts. J Obstet Gynec, 1963; 2: 256-65.

5. Ashley DJ, Mostofi FK: Renal agenesis and dysgenesis. J Urol, 1960; 83: 211-30.

6. Rolen AC, Choquette AJ, Semmens JP: Rudementary uterine horn: Obstetric and gynecologic implications. Obstet Gynecol, 1966; 27: 806-13.

7. Li S, Qayyum A, Coakley FV, Hricak H: Association of renal agenesis and mullerian duct anomalies. J Comput Assist Tomogr, 2000; 24: 829-34.

8. Keating JP, Yu MH, Grunewald B: Hernia uterus inguinale associated with unilateral renal agenesis. Aust NZ J Surg, 1995; 65: 688-90.

9. Association of unilateral renal agenesis and genital anomalies Amin J. Barakat Georgetown University Medical Center, Washington, VA, U.S.A Case Rep Clin Pract Rev, 2002; 3(2): 57-60.

10. Thompson DP, Lynn HB: Genital anomalies associated with solitary kidney. Mayo Clin Proc, 1966; 41: 538-48; Wiersma AF, Peterson LF, Justema EJ: Uterine anomalies associated with unilateral renal agenesis. Obstet Gynec, 1976; 47: 654-7.

11. Phupong V, Pruksananonda K, Taneeppanichskul S et al: Double uterus with unilaterally obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis: a variety presentation and a 10-year review of the literature. J Med Assoc Thai, 2000; 83: 569-74.

12. Nazim Syed Muhammad, Zaidi Zafar. Bilateral ectopic ureters with bladder agenesis. J Pak Med Assoc. 2012 Oct;62(10):1086–1089.

Статья поступила в редакцию 28.11.2018

УДК 618.14-006.363.03-08-039.73:612.621.31:615.357

Клинический опыт применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении лейомиомы матки с сопутствующей гинекологической патологией

***В.В. Каминский*[1,2], *Е.В. Прокопович*[3]**

[1]**Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев**
[2]**Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины**
[3]**КУ «Новомосковская центральная городская больница», г. Новомосковск**

Цель исследования: **оценка эффективности применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) при лечении миомы матки на фоне сочетанной гинекологической патологии.**
***Материалы и методы*. Проведено комплексное обследование и лечение 40 женщин 20–49 лет с миомой матки на фоне сочетанной гинекологической патологии (гиперпластические процессы эндометрия, эндометриоз, бесплодие, диффузная фиброзно-кистозная мастопатия). Пациентки были разделены на две группы по 20 человек в каждой. В основной группе женщины получали бусерелина ацетат 3,75 мг в форме суспензии для парентерального применения, курс – 2–6 мес. В группе сравнения 20 женщин были подвергнуты оперативному лечению по аналогичным показаниям, но бусерелина ацетат до операции им не назначали. Период наблюдения за женщинами составил 24 мес.**
***Результаты*. После применения бусерелина ацетата было отмечено уменьшение выраженности всех клинических симптомов по сравнению с исходными данными, значительно улучшилась ультразвуковая и рентгенологическая картина. При проведении сравнительной характеристики течения эндоскопических операций очевидно уменьшение продолжительности консервативной миомэктомии и субтотальной гистерэктомии с одновременным снижением интраоперационной кровопотери.**
***Заключение*. Применение агонистов ГнРГ при лечении лейомиомы матки на фоне сочетанной гинекологической патологии является высокоэффективным и перспективным в качестве самостоятельного и комплексного метода терапии.**
Ключевые слова*: миома матки, эндометриоз, агонисты ГнРГ, бусерелина ацетат, гиперпластические процессы эндометрия, фиброзно-кистозная мастопатия.*

Миома матки и эндометриоз относятся к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний. Так, частота миомы матки среди женщин старше 35 лет достигает 25–40%. Эндометриоз диагностируют у 17–50% женщин детородного возраста. Ситуация осложняется тем, что миома матки и эндометриоз в подавляющем большинстве случаев сочетаются с бесплодием, гиперпластическими процессами эндометрия и диффузной фиброзно-кистозной мастопатией. Данное обстоятельство отчасти обусловлено общностью этиопатогенетических характеристик этих заболеваний, что диктует необходимость выработки одних и тех же терапевтических подходов. Однако классическими методами лечения миомы матки, эндометриоза и гиперпластических процессов эндометрия являются хирургические вмешательства, что, однако, не решает всех проблем пациентки с сочетанной гинекологической патологией [1–6].

Появление в клинической практике агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) позволило сохранить репродуктивную функцию у данных больных, отказаться от выполнения радикальных операций, улучшить результаты консервативной терапии. Механизм действия агонистов ГнРГ связан с восстановлением нарушенных взаимосвязей в гипоталамо-гипофизарной системе, которые возникают у больных с миомой и эндометриозом. Помимо гипофиза, рецепторы к ГнРГ обнаружены в ряде тканей, в том числе в яичниках, эндометрии и раковых клетках злокачественных опухолей яичников и грудных желез. Воздействуя на систему гипофиз–яичники–эндометрий, агонисты ГнРГ вызывают состояние медикаментозной псевдоменопаузы, которая имеет временный и обратимый характер и сопровождается аменореей. Восстановление регулярных менструаций обычно происходит через 4–10 нед после отмены терапии. Угнетение стероидогенеза, вызываемое агонистами ГнРГ, индуцирует атрофию самого эндометрия, эктопических эндометриальных желез и стромы и, таким образом, способствует устранению болевого синдрома и уменьшению распространенности эндометриоидных поражений примерно у 75–92% больных [1, 3, 6–8].

Механизм действия агонистов ГнРГ при миоме матки обусловлен не только прямым угнетающим действием на гладкомышечные клетки, но и сужением сосудов, а также ухудшением кровоснабжения и питания опухоли. Таким образом, при миоме матки агонисты ГнРГ назначают с целью:

– остановки кровотечения и коррекции анемии в предоперационный период,

– уменьшения кровопотери во время хирургического вмешательства,

– создания условий для применения эндоскопических методов и улучшения их результатов,

– уменьшения размеров опухоли,

– проведения консервативного лечения женщин детородного возраста и женщин с высоким хирургическим риском [1–3, 8–10].

Кроме того, на фоне лечения агонистами ГнРГ у больных с миомой матки в сочетании с диффузной железисто-фиброзной мастопатией исчезает масталгия и нагрубание грудных желез, уменьшается железистый компонент, подавляются пролиферативные процессы [5].

Однако по мере накопления клинического опыта появились многочисленные публикации о развитии побочных эффектов при длительном применении агонистов ГнРГ в связи с выраженной гипоэстрогенией, о частых рецидивах заболеваний после прекращения лечения, о нецелесообразности назначения препаратов в предоперационный период и т.д. [1, 2]. Все перечисленное подтверждает дискуссионный

Таблица 1

Клиническая эффективность терапии бусерелина ацетатом у больных с сочетанной гинекологической патологией, n (%)

Показатель	До лечения, n=20	После двух инъекций
Меноррагия	14 (70)	2 (10)***
Болевой синдром	8 (40)	1 (5)***
Напряжение и болезненность грудных желез	7 (35)	1 (5)***
Уровень гемоглобина, г/л	99,55±3,22	116,1±5,06*
М-эхо, мм	12,2±3,1	4,1±0,6**
Объем матки, см^3	269,05±32,9	172,4±31,2*
Объем доминантного узла, см^3	22,2±2,8	15,4±1,4*

Примечания: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Таблица 2

Сравнительная характеристика течения эндоскопических операций после 2-месячной предоперационной подготовки бусерелина ацетатом

Показатель	Основная группа, n=14	Группа сравнения, n=20
Миомэктомия, n:	6	12
– продолжительность операции, мин	76,8±7,36*	161,6±34,8
– интраоперационная кровопотеря, мл	127,2±49,5***	290,5±4,5
Субтотальная гистерэктомия, n:	2	2
– продолжительность операции, мин	118,2±17,6*	188,3±25,1
– интраоперационная кровопотеря, мл	175,9±40,1*	710±220
Гистерорезектоскопия, n:	6	6
– продолжительность операции, мин	15,1±1,7	28,2±10,2
– интраоперационная кровопотеря, мл	100,0±1,7	110,0±8,5

Примечания: * – p<0,05; *** – p<0,001.

характер использования агонистов ГнРГ в терапии гормонозависимой гинекологической патологии.

Цель исследования: оценка эффективности применения агонистов ГнРГ при лечении лейомиомы матки на фоне сочетанной гинекологической патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование и лечение 40 женщин 20–49 лет с миомой матки на фоне сочетанной гинекологической патологии (гиперпластические процессы эндометрия, эндометриоз, бесплодие, диффузная фиброзно-кистозная мастопатия), находившихся на обследовании и лечении в акушерско-гинекологическом отделении КУ «Новомосковская ЦГБ» в течение 2 лет. Длительность заболевания с момента установления диагноза составляла от 1 года до 12 лет. По данным анамнестического анализа у обследованных пациенток наиболее часто фиксировали такие соматические заболевания, как хронический тонзиллит, ОРВИ, вегетососудистая дистония, заболевания пищеварительного тракта и гепатобилиарной системы. Всем больным проводили комплексное общеклиническое, биохимическое, бактериологическое, гормональное, трансабдоминальное и трансвагинальное УЗ-обследование, денситометрию, маммографию или ультразвуковое обследование грудных желез, раздельное диагностическое выскабливание полости матки и канала шейки матки по показаниям. Учитывали противопоказания к назначению препарата. В исследование не были включены беременные и женщины в период лактации, а также лица с повышенной чувствительностью к аналогичным препаратам белкового происхождения.

Пациентки были разделены на две группы по 20 человек в каждой.

В основной группе женщины получали бусерелина ацетат 3,75 мг в форме суспензии для парентерального применения, обеспечивающей стойкий терапевтический эффект при однократном внутримышечном введении, один раз в 28 дней. Биодоступность бусерелина ацетата при внутримышечном введении составляет 75%. Оптимальная терапевтическая разовая доза при анализируемой патологии составляет 3,75 мг. Через 2 мес была проведена первая оценка эффективности препарата при сочетанной гинекологической патологии, затем 14 женщин были подвергнуты оперативному лечению, а 6 из 20 обследованных продолжали консервативное лечение еще в течение 1–4 мес. После операции в целях профилактики рецидива развития миомы матки и эндометриоза 8 больным продолжили лечение препаратом бусерелина ацетатом в течение 2 мес.

В группе сравнения 20 женщин были подвергнуты оперативному лечению по аналогичным показаниям, но бусерелина ацетат до операции им не назначали.

Группы подбирали по принципу «случай–контроль», и они были сопоставимы по возрасту, региону проживания, социальному положению, профессиональной принадлежности и длительности заболевания.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 8 (StatSoft, США). В исследовании был принят уровень статистической значимости p<0,05. Для сравнения исследуемых групп использовали двусторонний критерий Стьюдента. Также использовались непараметрические критерии: точный критерий Фишера и критерий χ^2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина сочетанной гинекологической патологии у женщин основной группы характеризовалась:

– наличием меноррагии у 14 (70%) пациенток,

– болевым синдромом из-за сопутствующего эндометриоза и субмукозной локализации миоматозных узлов – у 8 (40%),

– напряжением и болезненностью грудных желез – у 7 (35%),

– бесплодием – у 6 (30%),

– вторичной железодефицитной анемией – у 10 (50%),

– простой железисто-фиброзной гиперплазией эндометрия без атипии, подтвержденной результатами гистологических исследований, – у 12 (60%) пациенток, включенных в исследование.

После двух инъекций бусерелина ацетата отмечали ста-

тистически достоверное уменьшение выраженности всех клинических симптомов по сравнению с исходными данными (табл. 1). Уровень гемоглобина после лечения повысился с 99,55±3,22 до 116,1± 5,06 г/л, толщина эндометрия (М-эхо) уменьшилась с 12,2±3,1 до 4,1±0,6 мм. Объем матки также уменьшился с 269,05±32,9 до 172,4±31,2 см^3, а объем доминантного миоматозного узла – с 22,2±2,8 до 15,4±1,4 см^3. Наглядной иллюстрацией последнего показателя является изменение объема доминантного интерстициального узла у 1 больной (32 года), у которой после двух инъекций агониста ГнРГ объем узла уменьшился в 2 раза.

Кроме того, значительно улучшилась ультразвуковая и рентгенологическая картина диффузной фиброзно-кистозной мастопатии смешанного типа, которая была диагностирована до начала лечения у 7 больных.

Шести пациенткам основной группы продолжали вводить препарат бусерелина ацетат еще в течение 1–4 мес. Две пациентки в возрасте 48 и 49 лет с рецидивирующей железисто-кистозной гиперплазией эндометрия в анамнезе и незначительным увеличением размера миоматозных узлов после трех инъекций агониста ГнРГ из-за положительного эффекта прекратили лечение. При диспансерном наблюдении в течение 8 мес они находились в состоянии естественной менопаузы. После третьей инъекции бусерелина ацетата у одной из пациенток появились незначительные побочные эффекты (потливость, приливы, повышенная утомляемость и раздражительность), которые купировались самостоятельно без назначения препаратов в режиме add-back-терапии.

Двум больным в возрасте 35 и 42 лет с миомой матки в сочетании с аденомиозом, диффузной фиброзно-железистой мастопатией и гиперпластическим процессом эндометрия через 1 мес после четвертой инъекции бусерелина ацетата 3,75 мг была введена система с левоноргестрелом. Еще двум пациенткам, не планирующим беременности, при сочетанной патологии после 4–6 инъекций препарата были назначены комбинированные оральные контрацептивы, содержащие этинилэстрадиол 0,03 мг с диеногестом 2 мг ежедневно в непрерывном режиме с целью контрацепции и профилактики рецидивов.

Оперативное лечение эндоскопическими методами было проведено 14 пациенткам основной группы и 20 пациенткам группы сравнения. Объем выполненных операций представлен в табл. 2.

Так, консервативная миомэктомия была выполнена в 18 случаях, субтотальная гистерэктомия – в 4 и гистерорезектоскопия – в 12. При проведении сравнительной характеристики течения эндоскопических операций (см. табл. 2) очевидно уменьшение продолжительности консервативной миомэктомии и субтотальной гистерэктомии после предоперационной 2-месячной подготовки с помощью бусерелина ацетата с одновременным снижением интраоперационной кровопотери. При проведении гистерорезектоскопии также наблюдались аналогичные тенденции, но из-за небольшого клинического материала они не имели статистически достоверных различий. Одновременно с основной операцией у части больных было проведено рассечение спаек, ликвидация очагов наружного эндометриоза, а также проверена проходимость маточных труб.

На сегодня 16 больных из обеих групп проходят разные курсы реабилитации и подготовки к планируемому зачатию.

Из 14 прооперированных больных основной группы, получавших бусерелина ацетат, 8 пациенток не планировали беременности. В связи с этим после консервативной миомэктомии и гистерорезектоскопии в целях профилактики рецидивов им было продолжено лечение бусерелина ацетатом (до 4–6 инъекций), учитывая и предоперационное введение препарата. После четвертой инъекции у 3 женщин старше 42 лет из-за развития побочных эффектов (приливы, потливость, раздражительность, тахикардия, сухость кожи) была назначена add-back-терапия этинилэстрадиолом 0,03 мг с диеногестом 2 мг в непрерывном режиме. Все побочные эффекты после отмены бусерелина ацетата были быстро купированы, плотность костной массы по данным денситометрии не изменена. Кроме того, у больных наступила атрофия эндометрия, исчезли клинические симптомы диффузной фиброзно-кистозной мастопатии. В настоящее время пациентки находятся на диспансерном наблюдении, индивидуально с каждой решаются вопросы контрацепции.

ВЫВОДЫ

Таким образом, применение препарата бусерелина ацетата при лечении миомы матки на фоне сочетанной гинекологической патологии является высокоэффективным и перспективным в качестве самостоятельного и комплексного метода терапии у данной категории больных.

Важно отметить, что паллиативные эндоскопические операции после предварительной предоперационной подготовки с помощью бусерелина ацетата в течение 2 мес проходят с минимальной кровопотерей за счет снижения маточного кровотока, атрофии эндометрия и эндометриоидных гетеротопий, сокращается также продолжительность операций. Сохранение устойчивой гипоэстрогении и подавления функции гипофиза в послеоперационный период дает дополнительные преимущества, поскольку предотвращает развитие кровотечений, гематом и спаечного процесса, и, следовательно, эти пациентки имеют благоприятный прогноз для восстановления репродуктивной функции. При продолжительности лечения в течение 3–6 мес не развиваются тяжелые побочные эффекты препарата, дополнительное назначение add-back-терапии способствует улучшению комплаентности его применения.

Результаты настоящего исследования совпадают с данными как отечественных [1, 7], так и зарубежных авторов [10–14] и позволяют рекомендовать бусерелина ацетат для лечения больных с сочетанной гинекологической патологией.

Клінічний досвід застосування агоністів гонадотропін-рилізинг-гормону у лікуванні лейоміоми матки із супутньою гінекологічною патологією

В.В. Камінський, Є.В. Прокопович

Мета дослідження: оцінювання ефективності застосування агоністів гонадотропін-рилізинг-гормону (ГнРГ) під час лікування лейоміоми матки на тлі поєднаної гінекологічної патології.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження і лікування 40 жінок 20–49 років з міомою матки на тлі поєднаної гінекологічної патології (гіперпластичні процеси ендометрія, ендометріоз, безпліддя, дифузна фіброзно-кістозна мастопатія). Пацієнтки були розподілені на дві групи по 20 осіб у кожній. В основній групі жінки отримували бусереліну ацетат 3,75 мг у формі суспензії для парентерального застосування, курс – 2–6 міс. У групі порівняння 20 жінок були піддані оперативному лікуванню за аналогічними показниками, але бусереліну ацетат до операції їм не призначали. Період спостереження за жінками становив 24 міс.

Результати. Після застосування бусереліну ацетату було відзначено зменшення вираженості всіх клінічних симптомів порівняно з вихідними даними, значно покращилася ультразвукова і рентгенологічна картина. Під час проведення порівняльної характеристики перебігу ендоскопічних операцій очевидно зменшення тривалості консервативної міомектомії і субтотальної гістеректомії з одночасним зниженням інтраопераційної крововтрати.

Заключення. Застосування агоністів ГнРГ під час лікування лейоміоми матки на тлі поєднаної гінекологічної патології є високоефективним і перспективним у якості самостійного і комплексного методу терапії.

Ключові слова*: міома матки, ендометріоз, агоністи ГнРГ, бусереліну ацетат, гіперпластичні процеси ендометрія, фіброзно-кістозна мастопатія.*

Clinical experience of using GnRH agonists in the treatment of uterine leiomyoma with concomitant gynecological pathology

V.V. Kaminskiy, E.V. Prokopovych

The objective: evaluation of the effectiveness of the use of GnRH agonists in the treatment of uterine fibroids on the background of combined gynecological pathology.

Materials and methods. A comprehensive examination and treatment of 40 women aged 20–49 years with uterine myoma on the background of combined gynecological pathology (endometrial hyperplastic processes, endometriosis, infertility, diffuse fibrocystic mastopathy) were carried out. Patients were divided into two groups, 20 each. In the main group, women received buserelin acetate 3,75 mg in the form of a suspension for parenteral administration for 2–6 months. In the comparison group, 20 women were subjected to surgical treatment for similar indications, but they did not prescribe buserelin acetate before the operation. The observation period for women was 24 months.

Results. After the use of buserelin acetate, a decrease in the severity of all clinical symptoms was noted in comparison with the initial data, the ultrasound and X-ray picture. When carrying out a comparative characteristic of the course of endoscopic operations, a decrease in the duration of conservative myomectomy and subtotal hysterectomy with a simultaneous decrease in intraoperative blood loss is evident.

Conclusion. The use of GnRH agonists in the treatment of uterine leiomyoma on the background of combined gynecological pathology is highly effective and promising as an independent and complex method of therapy.

Key words*: uterine myoma, endometriosis, GnRH agonists, buserelin acetate, endometrial hyperplastic processes, fibrocystic mastopathy.*

Сведения об авторах

Каминский Вячеслав Владимирович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16

Прокопович Евгений Владимирович – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, акушерство и гинекология, врач-ординатор акушерско-гинекологического отделения КУ «Новомосковская ЦГБ», 51200, Днепропетровская область, г. Новомосковск, ул. Сучкова, 40; тел.: (05693) 7-14-65. *E-mail: pro.eugeny@ukr.net*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Корнацька А.Г. Відновлення репродуктивної функції після комбінованого лікування із застосуванням диферелін у хворих з лейоміомою матки / А.Г. Корнацька, І.С. Іванюта // Здоровье женщины. – 2012. – № 1. – С. 199–200.
2. Медведєв М.В. Лейоміома матки: нові підходи до застосування органозберігаючих технологій в лікуванні / М.В. Медведєв // Медичні перспективи. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 83–87.
3. Татарчук Т.Ф. Современные принципы лечения лейомиомы матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей // Здоров'я України. – 2012. – Тематичний номер. – С. 10–13.
4. Попов А.А. Хирургическое и медикаментозное лечение больных репродуктивного возраста с миомой матки / А.А. Попов, О.В. Маганските, Т.Н. Мананникова // Русс. вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 5. – С. 111–114.
5. Носенко Е.Н. Прогестерон и лейомиома матки / Е.Н. Носенко Е.А. Скиданова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 105–110.
6. Байлюк Е.А. Клинико-морфологические особенности пролиферативных процессов в молочной железе у женщин с миомой матки / Е.А. Байлюк, Э.К. Айламазян, В.Ф. Семиглазов // Здоровье женщины. – 2008. – Т. 36, № 4. – С. 33–37.
7. Cook H., Ezzati M., Segars J.H., McCarthy K. «The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes» Minerva Ginecologica. – 2010. – V. 62, № 3. – P. 225–236.
8. Hauptmann S., Kohler G. «Etiology, Pathogenesis, and Malignant Potential of Uterine Leiomyoma – A Review» Curr Obstet Gynecol Rep. – 2014. – V. 3. – P. 186–190.
9. Stovall Dale W. «Alternatives to hysterectomy: focus on global endometrial ablation, uterine fibroid embolization, and magnetic resonance-guided focused ultrasound» Menopause. – 2011. – V. 4, № 18. – P. 443–450.
10. Radosa M.P., Owsianowski Z., Mothes A. «Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy» European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2014. – № 180. – P. 35–39.

Статья поступила в редакцию 18.11.2018

УДК 612.663.5+577.125/616.179+616.699

Терапія репродуктивних порушень з позицій подолання оксидативного стресу

В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк, О.О. Ошуркевич
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

При багатьох патологічних станах рівень продукції кисневих радикалів перевищує нейтралізуючу здатність антиоксидантного захисту, що призводить до розвитку оксидативного стресу. Інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) залежить від вираженості патологічного процесу, а патофізіологічна значущість вільних радикалів пов'язана насамперед з їхнім впливом на структурний стан і функції біологічних мембран. Виходячи з механізмів розвитку оксидативного стресу і його наслідків, ефективна терапія має бути спрямована на ключові ланки патогенезу.

Мета дослідження: **оцінювання ефективності застосування натурального вітаміну Е (Єнат 400) у пацієнток із запальними захворюваннями статевих органів і репродуктивними втратами в анамнезі на етапі прегравідарної підготовки.**

Матеріали та методи. **Під спостереженням перебували 65 жінок віком від 22 до 35 років з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом (хронічні запальні захворювання органів малого таза та невиношування вагітності). До основної групи увійшли 40 пацієнток, обстеження та ведення яких здійснювали на підставі прегравідарного алгоритму з використанням відповідно до фаз менструального циклу антиоксиданту Єнат 400, препаратів мікронізованого прогестерону, холекальциферолу у дозі 4000 МО за наявності рівня 25(OH)D нижче 30 нг/мл; до групи порівняння – 25 жінок, які отримували традиційну преконцепційну терапію.**

Результати. **Для жінок з порушеннями репродуктивної функції притаманний виражений дисбаланс системи ПОЛ-АОЗ, який проявляється зниженням активності ланки антиоксидантного захисту (АОЗ) та інтенсифікацією процесів ПОЛ (активація вільнорадикальних реакцій з проявами оксидативного стресу).**

Заключення. **Застосування у комплексі прегравідарної підготовки препарату натурального вітаміну Е, що містить 400 МО D-альфа-токоферилу ацетату (Єнат 400), дозволяє не тільки досягти подолання оксидативного стресу, але й покращити репродуктивні наслідки у 3,85 разу.**

Ключові слова: *оксидативний стрес, запальні захворювання органів малого таза, невиношування вагітності, антиоксиданти, вітамін Е, Єнат 400.*

На тлі погіршення демографічної ситуації в Україні одним з пріоритетних медико-соціальних завдань є збереження репродуктивного здоров'я жінок. Значний вплив на здоров'я жінок найбільш активного репродуктивного віку внаслідок особливостей патогенезу справляють запальні захворювання органів малого таза, що реалізується комплексом негативних наслідків, серед яких безплідність і звичне невиношування вагітності посідають ключове місце [14].

У патогенезі та розвитку запальних захворювань органів репродуктивної системи суттєве значення мають неспецифічні біохімічні процеси, що визначають реактивність організму, його адаптивний потенціал у відповідь на дію ендогенних і екзогенних факторів. Одним з таких регуляторних метаболічних механізмів є процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ), що представляють собою єдину систему і забезпечують окисно-відновний гомеостаз на оптимальному для цілісного організму рівні [7].

Формування вільних радикалів є важливим захисним механізмом, що лежить в основі неспецифічного імунітету: фагоцитоз призводить до багаторазового збільшення вмісту вільних радикалів у фагоцитуючих клітинах з одночасним підвищенням у рази споживання кисню [5]. Разом з тим активні пошкоджувальні агенти (вільні радикали, прооксиданти) виступають як ключові ланки патогенезу багатьох патологічних процесів, мають антигенні властивості, запускають автоімунні процеси пошкодження тканин тощо [5].

Оксидативний стрес і запалення нерозривно пов'язані – запалення призводить до активації чутливих до окисно-відновного потенціалу шляхів трансдукції сигналів і загальних факторів транскрипції для прозапальних цитокінів, хемокінів і адгезивних молекул. У нормальних умовах кисневі радикали, що утворюються у процесі метаболізму, нейтралізуються системою АОЗ, яка складається з численних ферментів, ендогенних і харчових антиоксидантів. Однак при багатьох патологічних станах рівень продукції кисневих радикалів перевищує нейтралізуючу здатність АОЗ, що призводить до розвитку оксидативного стресу. Інтенсивність процесів ПОЛ залежить від вираженості запального процесу, а патофізіологічна значущість вільних радикалів пов'язана насамперед з їхнім впливом на структурний стан і функції біологічних мембран [2].

У свою чергу, гіпоксія та ішемія тканин репродуктивних органів, що виникли як наслідок запального процесу, супроводжуються активацією ПОЛ. Під дією вільних радикалів відбувається зміна функціональних властивостей низки ферментів, вуглеводів і білків, у тому числі білків ДНК і РНК [3].

На противагу вільнорадикальним процесам в організмі існує система АОЗ, що представляє собою сукупність захисних механізмів клітин, тканин, органів і систем, спрямованих на збереження і підтримання гомеостазу в організмі [5]. Рівновага між цими двома протилежними складовими у стані фізіологічного оптимуму утримує перекисне окиснення на певному рівні, перешкоджаючи розвитку ланцюгового окисного процесу. Неферментативна ланка АОС представлена сполуками низькомолекулярної і білкової природи.

Серед жиророзчинних антиоксидантних мембранопротекторів вітамін Е (токоферол) відіграє одну з найважливіших ролей, оскільки володіє здатністю підвищувати рівень природних ліпідних антиоксидантів. Вітамін Е належить до істинних антиоксидантів або «пасток» вільних радикалів, він взаємодіє з гідроксильним радикалом, інактивує супероксидні та інгібує ліпідні радикали, захищає від токсичної дії озону, блокуючи породжувані ним радикальні реакції [7]. Токоферол сприяє збереженню активності мембранозв'язаних ферментів клітинних мембран за рахунок гідроксильної групи бензольного ядра та водночас – підвищенню рівня природних ліпідних антиоксидантів [7].

Вітамін Е – це загальна назва групи речовин, які мають біологічну активність d-альфа-токоферолу. У природі активність вітаміну Е мають вісім речовин. Крім d-альфа-токоферолу, це d-бета-, d-гамма і d-дельта-токоферол, а та-

кож d-альфа, d-бета-, d-гамма- і d-дельта-токотриєнол. З усіх форм вітаміну Е найбільшим біологічним потенціалом володіє d-альфа-токоферол. Його активність є стандартом, з яким порівнюють інші форми. D-альфа-токоферол є необхідним для стабілізації біологічних мембран (особливо з великою кількістю поліненасичених жирних кислот).

Хоча синтезована синтетична форма вітаміну Е позначається маркуванням dl-альфа-токоферол, біодоступність і відповідно ефективність вище у натурального вітаміну Е [4]. Низка досліджень свідчить, що при вживанні ізольованого α-токоферолу (синтетичного вітаміну Е) збільшується потреба організму в інших ізомерах токоферолів. Тому під час вибору медикаментозного супроводу слід розрізняти натуральний (маркування «d») і синтетичний вітамін Е (маркування «dl») [6]. Вітамін Е вимірюється у міжнародних одиницях (МО) або міліграмах (мг), що є рівнозначним. Добова потреба у вітаміні Е для дорослої людини коливається від 30 МО (мінімальне споживання) до 400 МО, лікувальні дози становлять від 600 до 1600 МО.

Натуральний вітамін Е (d-альфа-токоферол) є природною формою вітаміну Е, жиророзчинного вітаміну з потужними антиоксидантними властивостями, який як потужний пероксильний радикальний акцептор неконкурентно пригнічує циклооксигеназну активність у багатьох тканинах, що приводить до зниження продукції простагландину. Вітамін Е запобігає утворенню кінцевих продуктів глікозилювання нативних ліпопротеїдів низької щільності, стабілізує плазматичні мембрани клітин і лізосом, сприяючи тим самим збереженню їхньої цілісності і функціональної активності. В організмі вітамін Е пригнічує ПОЛ і видаляє вільні радикали, включаючи синглетний кисень, який є потужним окисником. Вітамін Е при взаємодії з пероксидними радикалами ліпідів відновлює їх у гідропероксид, перетворюючись у токоферол-хінон, який виводиться нирками [11].

Отже, вітамін Е – це антиоксидант, який володіє цілою низкою унікальних властивостей:

- перешкоджає утворенню токсичних біохімічних продуктів у крові у процесі перекисного окиснення;
- сприяє зниженню активності окисного стресу;
- стабілізує клітинну мембрану;
- захищає клітинні структури від руйнування вільними радикалами;
- регулює синтез білків і проліферацію клітин;
- бере участь у біосинтезі гему;
- покращує процеси тканинного дихання;
- активує синтез білка, імуноглобулінів і факторів неспецифічного захисту.

Вагітність супроводжується додатковою потребою в антиоксидантах для боротьби з оксидативним стресом [1, 10]. При цьому дія вільних радикалів й інших молекул оксидативного стресу може перевищувати антиоксидантну буферну здатність матері та плода, який росте, що супроводжується пошкодженням і апоптозом клітин та розвитком ускладнень вагітності (невиношування, плацентарна недостатність тощо) [9, 12]. Активні форми кисню і азоту можуть спричинювати цитотоксичне пошкодження протеїдів, ліпідів і ДНК, а для балансу цих побічних ефектів необхідні ферментативні і неферментативні антиоксиданти [13].

Передчасне переривання вагітності – одне з найбільш частих і серйозних ускладнень процесу гестації. У 25% жінок репродуктивного віку хоча б один раз в анамнезі зазначено випадок загрози переривання вагітності. Незважаючи на досягнуті в останні роки успіхи у профілактиці і лікуванні загрози переривання вагітності, частота мимовільних викидів залишається стабільною і досить високою, становлячи від 2% до 55%. До 85% втрат вагітностей припадає на I триместр гестації (до 13 тиж), інші 15% – на II і III триместри. Окрім частоти ранніх репродуктивних втрат, актуальність проблеми невиношування вагітності зумовлена високим рівнем перинатальної захворюваності і смертності [8]. Ураховуючи, що у більшості пацієнток обстеження і лікування з приводу загрози втрати вагітності доводиться здійснювати під час гестаційного процесу, це не завжди дозволяє усунути наявні порушення.

Виходячи з механізмів розвитку оксидативного стресу і його наслідків, ефективна терапія повинна бути спрямована на ключові ланки патогенезу, при цьому згідно з сучасними уявленнями оптимальним є обгрунтована етапність лікування. Відповідно у пацієнток з обтяженим репродуктивним анамнезом надзвичайно важливою є адекватна прегравідарна підготовка.

Мета дослідження: оцінювання ефективності застосування натурального вітаміну Е (Єнат 400) у пацієнток із запальними захворюваннями статевих органів і репродуктивними втратами в анамнезі на етапі прегравідарної підготовки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 65 жінок віком від 22 до 35 років. Критерієм включення пацієнток у дослідження були обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (хронічні запальні захворювання органів малого таза та невиношування вагітності) та підписання інформованої згоди.

До основної групи увійшли 40 пацієнток, обстеження та ведення яких здійснювали на підставі лікувального прегравідарного алгоритму з використанням відповідно до фаз менструального циклу антиоксиданту Єнат 400, препаратів мікронізованого прогестерону, холекальциферолу у дозі 4000 МО за наявності рівня 25(OH)D нижче 30 нг/мл.

До групи порівняння увійшли 25 жінок, які отримували традиційну преконцепційну підготовку.

До контрольної групи увійшли 10 жінок аналогічного віку без гінекологічної патології та порушень фертильності.

Комплекс обстежень, проведених у динаміці, включав загальноклінічне, лабораторне (загальний і біохімічний аналізи крові, коагулограма), ультрасонографічне дослідження, клінічне обстеження грудних залоз. УЗД органів малого таза методом трансабдомінальної та трансвагінальної ехографії у режимі реального часу проводили за стандартною методикою конвексними датчиками з частотою 3,5 МГц і 7,5 МГц на ультразвуковому апараті «Simens SL-450» у першу та другу фази менструального циклу.

Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначали імунохімічним методом з хемілюмінесцентною детекцією (CMIA) на аналізаторі Architect i2000 (тест-системи ABBOT Diagnostics, США). Нестачу і дефіцит вітаміну D оцінювали відповідно до рекомендацій Ендокринологічної асоціації США (Holick M.F. et al., 2011) та європейських експертів (Płudowski P. et al., 2013): оптимальний рівень 25(OH)D – більше 30 нг/мл (40–50 нг/мл оптимально), нестача вітаміну D – 29–20 нг/мл 25(OH)D, дефіцит вітаміну D – менше 20 нг/мл 25(OH)D, тяжкий дефіцит вітаміну D – менше 10 нг/мл 25(OH)D у сироватці крові. Визначали вміст продуктів ПОЛ: проміжних – дієнових кон'югат (ДК) та кінцевого – малонового діальдегіду (МДА), а також активність ферментів системи АОЗ – супероксиддисмутази (СОД) та каталази (КТ) спектрофотометрично.

Критеріями ефективності лікування вважали настання та виношування запланованої вагітності.

Статистичне оброблення матеріалу проводили з використанням пакета прикладних програм Microsoft Excel і Stastistica 6.0 for Windows з дотриманням рекомендацій для медичних і біологічних досліджень.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження стану системи ПОЛ-АОЗ в обстежених жінок засвідчило наявність вираженого дисбалансу, який проявлявся зниженням активності ланки АОЗ та інтенсифікацією процесів ПОЛ (активація вільнорадикальних реакцій з проявами оксидативного стресу), що вимагало відповідної корекції – стимуляції природних антиоксидантних систем та застосування екзогенних антиоксидантів.

Було встановлено підвищення активності процесів ліпопероксидації та водночас пригнічення активності ферментів системи АОЗ. Концентрація кінцевого продукту ПОЛ-МДА становила у середньому 5,62±0,13 мкмоль/л при 3,14±0,11 мкмоль/л у жінок контрольної групи ($p<0,05$). При цьому разом з активацією процесів ПОЛ спостерігалися різноспрямовані зсуви з боку активності ферментів системи АОЗ. Так, в 11 (16,9%) обстежених жінок відзначено підвищення активності каталази; у межах норми фермент виявляли у 9 (13,9 %) випадках, тоді як зниження – у 45 (69,2%) хворих. У цілому середній показник активності каталази до початку лікування становив 227,6±15,0 МО/мгНb при 343,6±9,0 МО/мгНb у жінок контрольної групи.

У першому менструальному циклі у першу фазу – застосування протягом 9 діб ректальних супозиторіїв (один супозиторій містить 15 000 МО стрептокінази та 1250 МО стрептодорнази) у рекомендованому дозуванні (по 1 свічці 3 рази на добу протягом 3 діб з наступним введенням по 1 свічці 2 рази на добу 3 доби і по 1 свічці 1 раз на добу 3 доби – загальна тривалість 9 діб) з паралельним вживанням Єнат 400 мг 1 раз на добу. Стрептокіназа і стрептодорназа мають тромболітичний і фібринолітичний ефекти, сприяють ліквідації сладж-синдрому, поліпшують мікроциркуляцію та зменшують набряк у вогнищі ураження за рахунок зростання концентрації макрофагів. На наступних етапах лікування протягом 4 менструальних циклів використовували відповідно до фаз менструального циклу препарати мікронізованого прогестерону, вітаміну D з продовженням зазначеної терапії до настання вагітності і під час I триместра гестації.

Синтетичні добавки містять dl-альфа-токоферил (DL), а 1 капсула Єнат 400 (Мега Лайфсаенсіз ЛТД) (препарат натурального вітаміну Е) містить 400 МО D-альфа-токоферилу ацетату.

Пацієнтки групи порівняння отримували антибактеріальну та розсмоктувальну терапію згідно з чинними клінічними протоколами МОЗ України, які стосуються ведення хворих із запальними захворюваннями органів малого таза, безплідністю та невиношуванням вагітності.

Після завершення лікування у 35 (87,5%) пацієнток основної групи було відзначено нормалізацію активності процесів ліпопероксидації та активності ферментів системи АОЗ за відсутності позитивної динаміки стану системи ПОЛ-АОЗ у групі порівняння.

Спостереження за пацієнтками продовжували протягом 6 міс після завершення лікування. Серед 40 пацієнток основної групи частота настання вагітності протягом періоду спостереження становила 33 (82,5%) випадки. Загрозою невиношування був ускладнений перебіг 4 (12,1%) вагітностей, одна (3,0%) вагітність завершилась мимовільним викиднем до 12 тиж гестації, в одному випадку – пізнім мимовільним викиднем (3,0%), у двох (6,1%) випадках відбулись передчасні пологи у 28 та 34 тиж гестації. У терміні 37–40 тиж гестації пологами завершились 30 (87,9%) вагітностей.

Серед пацієнток групи порівняння вагітність в аналізований період діагностована у 17 (68,0%) жінок, однак загрозою переривання у I триместрі було ускладнено 6 (35,3%) вагітностей ($p<0,001$ порівняно з основною групою), при цьому половина – з утворенням ретрохоріальної гематоми. До терміну 37–40 тиж гестації було доношено 11 (64,7%) вагітностей: завмерла вагітність – 3 (17,5%) випадки, один (5,9%) пізній викидень, двоє передчасних пологів (11,8%). Отже, рівень репродуктивних втрат у групі порівняння становив 23,5% при 6,1% в основній групі ($p<0,001$).

Підсумовуючи отримані результати, слід констатувати, що для жінок з порушеннями репродуктивної функції притаманний виражений дисбаланс системи ПОЛ-АОЗ, який проявляється зниженням активності ланки АОЗ та інтенсифікацією процесів ПОЛ (активація вільнорадикальних реакцій з проявами оксидативного стресу). Це вимагає проведення відповідної корекції із застосуванням екзогенних природних антиоксидантів.

ВИСНОВКИ

1. Для жінок з порушеннями репродуктивної функції притаманний виражений дисбаланс системи ПОЛ-АОЗ.

2. Застосування у комплексі прегравідарної підготовки препарату натурального вітаміну Е, що містить 400 МО D-альфа-токоферилу ацетату (Єнат 400), дозволяє не тільки подолати оксидативний стрес, але й покращити репродуктивні наслідки у 3,85 разу.

Терапия репродуктивных нарушений с позиций преодоления оксидативного стресса

В.И. Пирогова, С.А. Шурпяк, А.А. Ошуркевич

При многих патологических состояниях уровень продукции кислородных радикалов превышает нейтрализующую способность антиоксидантной защиты, что приводит к развитию оксидативного стресса. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) зависит от выраженности патологического процесса, а патофизиологическая значимость свободных радикалов связана прежде всего с их влиянием на структурное состояние и функции биологических мембран. Исходя из механизмов развития оксидативного стресса и его последствий, эффективная терапия должна быть направлена на ключевые звенья патогенеза.

Цель исследования: оценка эффективности применения натурального витамина Е (Енат 400) у пациенток с воспалительными заболеваниями половых органов и репродуктивными потерями в анамнезе на этапе прегравидарной подготовки.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 65 женщин в возрасте от 22 до 35 лет с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (хронические воспалительные заболевания органов малого таза и невынашивание беременности). В основную группу вошли 40 пациенток, ведение которых осуществляли на основе прегравидарного алгоритма с использованием в соответствии с фазами менструального цикла антиоксиданта Енат 400, препаратов микронизированного прогестерона, холекальциферола в дозе 4000 МЕ при уровне 25(OH)D в сыворотке кровы ниже 30 нг/мл; в группу сравнения – 25 женщин, получавших традиционную преконцепционную терапию.

Результаты. Для женщин с нарушениями репродуктивной функции присущ выраженный дисбаланс системы ПОЛ-АОЗ, который проявляется снижением активности звена АОЗ и интенсификацией процессов ПОЛ (активация свободнорадикальных реакций с проявлениями оксидативного стресса).

Заключение. Применение в комплексе прегравидарной подготовки препарата натурального витамина Е, содержащего 400 МЕ D-альфа-токоферила ацетата (Енат 400), позволяет не только преодолеть оксидативный стресс, но и улучшить репродуктивные результаты в 3,85 раза.

Ключевые слова: *оксидативный стресс, воспалительные заболевания органов малого таза, невынашивание беременности, антиоксиданты, витамин Е, Енат 400.*

Therapy of reproductive disorders from the point of oxidative stress overcoming

V.I. Pyrohova, S.A. Shurpyak, A.A. Oshurkevich

In many pathological conditions, the level of production of oxygen radicals exceeds the neutralizing ability of antioxidant protection, which leads to the development of oxidative stress. The intensity of lipid peroxidation processes depends on the severity of the pathological process, and the pathophysiological significance of free radicals is primarily associated with their effect on the structural state and function of biological membranes. Based on the mechanisms of development of oxidative stress and its consequences, effective therapy should be focused on key pathogenesis.

The purpose of the study is to evaluate the effectiveness of the use of natural vitamin E (Enat 400) in patients with inflammatory diseases of the genital organs and reproductive losses in history at the stage of preconception care.

Materials and methods. Under the supervision there were 65 women aged from 22 to 35 years with a burdened obstetric and gynecological history (PID and miscarriage). The main group consisted of 40 patients who were administered on the basis of the preconception algorithm using the Enat 400 antioxidant in accordance with the phases of the MC, micronized progesterone preparations, and 4,000 IU colecalciferol in the serum blood serum level below 30 ng/ml; comparison group – 25 women who received traditional preconception therapy.

Results. For women with impaired reproductive function, there is a pronounced imbalance of the LP-AOS, which is manifested by a decrease in the activity of the antioxidant defense link and the intensification of lipid peroxidation processes (activation of free-radical reactions with manifestations of oxidative stress).

Conclusion. The use of natural vitamin E containing 400 IU D-alpha-tocopheryl acetate (Enat 400) in the preconception complex allows not only to overcome oxidative stress, but also to improve reproductive results by 3.85 times.

Key words: *oxidative stress, pelvic inflammatory diseases, miscarriage, antioxidants, vitamin E, Enat 400.*

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79000, г. Львов, ул. Пекарская, 69. *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Шурпяк Сергей Александрович – Кафедра семейной медицины ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79000, г. Львов, ул. Пекарская, 69

ORCID:0000-0002-5445-6375

Ошуркевич Оксана Орестовна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79000, г. Львов, ул. Пекарская, 69

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Доброхотова ЮЭ, Иванова ТА, Гуляева НВ. и др. Окислительный стресс в плаценте при физиологической и патологически протекающей беременности. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2008; 6: 33–6.

2. Зенков НК, Ланкин ВЗ, Меньщикова ЕБ. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. – М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. – 343 с.

3. Курашвили ВА, Майлэм Л. Новые возможности предотвращения оксидативного стресса. Журнал натуральной медицины. 2001; 1: 7-14.

4. Лущак ВИ. Окислительный стресс и механизмы защиты от него. Биохимия. 2001; 66 (5): 592–609.

5. Меньщикова ЕБ, Зенков НК, Ланкин ВЗ. [и др.]. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. – Новосибирск: АРТА, – 2008. – 284 с.

6. Ребров ВГ. Витамины и микроэлементы. М.: АЛЕВ-В, 2003. 670 с.

7. Сазонтова ТГ, Архипенко ЮВ. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма. Патологич. физиол. экперим. терапия. 2007; 3: 2–18.

8. Стрижаков АН, Игнатко ИВ. Потеря беременности. Медицинское информационное агентство. – Москва, 2007. – 224 с.

9. Сыркашева АГ, Коротченко ОЕ. Окислительный стресс. Антиоксидантная терапия при прегравидарной подготовке и/или при беременности. Медицинский совет. 2017; 13: 150-156.

10. Шалина РИ, Канзапетов МР. Антиоксиданты и их роль в акушерской практике. Гинекология. 2013; 15 (5): 3–7.

11. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2010; doi:10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016

12. Mistry HD, Williams PJ. The importance of antioxidant micronutrients in pregnancy. Review article. Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2011. http://dx.doi.org/10.1155/2011/841749

13. Ruder EH, Hartman TJ, Blumberg J, Goldman BM. Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. Hum Reprod Update. 2008; 14(4): 345–57.

14. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA. [et al.]. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease. Obstet Gynecol. 2002; 100:456-463.

Статья поступила в редакцию 21.12.2018

УДК 616.379-008.64:616.69:615.252

Применение тадалафила у мужчин, больных сахарным диабетом 2-го типа с эректильной дисфункцией

В.Е. Лучицкий
ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

В статье приводятся результаты применения препарата тадалафила цитрата у мужчин, больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа и с эректильной дисфункцией. Пациенты принимали тадафил в дозе 20 мг по требованию в течение 12 нед. Препарат проявлял выраженный эффект у большинства пациентов независимо от типа и степени тяжести СД, возраста пациента, а также степени эректильной дисфункции. Побочное действие отмечено у немногих пациентов, и оно было незначительным.
Ключевые слова: *эректильная дисфункция, сахарный диабет, ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа, мужчины.*

Эректильная дисфункция (ЭД) является одним из наиболее частых сексуальных расстройств у мужчин. По данным Массачусетского исследования старения мужчин, распространенность ЭД у мужчин 40–65-летнего возраста составляет 52%, причем степень распространенности растет с каждой декадой возраста и составляет 12,4, 29,8 и 46,4 случаев на 1000 человек в возрасте 40–49, 50–59 и 60–69 лет соответственно. Риск развития ЭД составляет около 26 случаев на 1000 человек ежегодно и повышается с возрастом, причем наиболее часто ЭД ассоциируется с заболеваниями сердца, артериальной гипертензией и сахарным диабетом [1].

Сахарный диабет (СД) у мужчин является одним из ведущих факторов развития ЭД. По данным различных исследований, ЭД диагностируют у 35–70% мужчин, больных СД [2]. Проведенные исследования в разных регионах Украины свидетельствуют, что ЭД выявляли у 78,9 мужчин, больных СД 1-го и 2-го типа, а при сочетании СД и артериальной гипертензии – у 92,5% обследованных [3].

Риск возникновения ЭД у мужчин, больных СД, в 2–3 раза выше, чем в общей популяции, причем половые расстройства развиваются у них на 10 и 15 лет раньше, независимо от типа СД. Более того, нарушения половой функции у диабетиков значительно более выражены [4, 5].

Частота ЭД у мужчин, больных СД, также повышается с возрастом пациентов, однако эта тенденция более выражена при СД 2-го типа, а при СД 1-го типа фактор возраста теряет ведущую роль и становится вторичным, подчиненным клиническому течению болезни. Существенным фактором развития ЭД у мужчин, больных СД, является длительность заболевания – ЭД наиболее часто диагностируют у больных с длительностью СД более 10 лет [3, 4, 5]. Состояние гликемического контроля также существенно влияет на развитие ЭД [6].

Патогенез ЭД при СД полифакторный – метаболические нарушения, диабетические микро-, макроангиопатии, нейропатии, гормональные изменения играют существенную роль в развитии ЭД. Определенное значение имеют также психогенные факторы [2, 4].

Лечение ЭД у мужчин, больных СД, является комплексным. Необходимым условием эффективности лечения является достижение компенсации метаболических нарушений, коррекция андрогендефицитного состояния, лечение диабетической полинейропатии.

Появление препаратов – ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ 5) существенно повысило эффективность консервативной (медикаментозной) терапии ЭД у мужчин и способствовало получению новых данных о механизмах эрекции и патофизиологии ЭД [7].

Эрекция полового члена является сложной и комплексной реакцией, в основе развития которой лежат нейрососудистые механизмы, включающие дилатацию артериальных сосудов, релаксацию трабекулярных гладких мышц и активацию местных механизмов венозной окклюзии. Индуктором релаксации гладкомышечных клеток трабекул и артериальных сосудов, обусловливающих усиление притока крови в кавернозные тела и эрекцию, является оксид азота. У больных с ЭД продукция оксида азота снижена [8], что является одним из факторов развития ЭД. Полагают, что сосудистые поражения (микро- и макроангиопатии), нейропатии у больных СД приводят не только к механическому нарушению кровотока, но и нарушению продукции первичного медиатора эрекции оксида азота в связи с выраженным снижением активности NO-синтазы [2, 4, 8].

Сексуальная стимуляция через первичный сигнал приводит к освобождению оксида азота парасимпатическими, неадренергическими, нехолинергическими нейронами и эндотелиальными клетками кавернозных тел. Оксид азота повышает уровень клеточного цГМФ, который связывается с протеинкиназами, приводя к уменьшению внутриклеточного Са, что вызывает [8]:

– релаксацию гладких мышц кавернозных тел и артерий члена,

– усиление кровотока в синусоидальных пространствах кавернозных тел,

– одновременное усиление тумесценции члена и окклюзию венозного оттока,

– эрекцию полового члена.

Тадалафил является сильным селективным ингибитором ФДЭ 5 и успешно применяется для пероральной терапии ЭД психогенной, органической и смешанной этиологии [9, 10]. Эффективность тадалафила не зависит от возраста пациентов, клинической формы ЭД, степени ее выраженности [9, 11]. Эффективность тадалафила в дозе 20 мг (абсолютная доля успешно завершенных половых актов) составила 75% на фоне лечения в общей популяции больных с ЭД, а в конце лечения 81% принимавших тадалафил заявили об улучшении эрекции [11]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [12] было продемонстрировано, что реальная эффективность действия тадалафила сохраняется через 24 и 36 ч после его приема. Установлено, что при приеме препарата успешными были 80% попыток полового акта, если они предпринимались до 24 ч после приема препарата, и 59% попыток через 36 ч после приема тадалафила (в контроле – 28%).

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности применения тадалафила у мужчин, больных СД 2-го типа, осложненным ЭД.

Показатели международного индекса эректильной функции (МИЭФ) у мужчин с СД 2-го типа в динамике терапии тадалафилом в дозе 20 мг, M±m

Вопросы анкеты МИЭФ	Контроль	До лечения	P	После лечения	P	P_1
Достижение эрекции (МИЭФ 1)	4,20±0,20	3,65±0,31	<0,05	4,08±0,27	>0,1	<0,05
Эрекция во время сексуальной стимуляции (МИЭФ 2)	4,92±0,08	3,27±0,35	<0,05	4,19±0,23	>0,1	<0,001
Достаточность эрекции (МИЭФ 3)	4,88±0,12	2,42±0,35	<0,05	3,69±0,29	>0,2	<0,001
Сохранение эрекции (МИЭФ 4)	4,84±0,13	2,38±0,34	<0,05	3,35±0,34	>0,1	<0,001
Эрекция до окончания полового акта (МИЭФ 5)	4,64±0,20	2,38±0,34	<0,05	3,35±0,34	>0,1	<0,001
Уверенность в достижении и сохранении эрекции (МИЭФ 15)	4,60±0,28	3,19±0,28	<0,05	3,77±0,20	>0,1	<0,001
Эректильная функция	26,73±0,79	17,37±1,67	<0,05	23,18±0,80	<0,05	<0,05

Примечания: P – по сравнению с контрольной группой по критерию Стьюдента;
P_1 – в сравнении между группами обследованных по критерию Стьюдента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тадалафил в дозе 20 мг назначали 26 мужчинам, больным СД 2-го типа и с ЭД, в возрасте 39–64 года (средний возраст – 54,6±6,1 года) в стадии компенсации СД (HB1ac ≤7,5%). Продолжительность СД до 5 лет фиксировали у 9 пациентов, 5–10 лет – у 7, более 10 лет – у 10 больных. Продолжительность ЭД до 1 года наблюдалась у 4 обследованных, 1–2 года – у 8, 3–5 лет – у 8 и более 10 лет – у 6 больных.

Препарат назначали за 40–60 мин перед половым актом, не чаще 2 раз в неделю. Период наблюдения составил 12 нед. Эффективность проводимой терапии оценивали с помощью Международного индекса эректильной функции (IIEF), а безопасность препарата – на основании развития нежелательных явлений на протяжении курса лечения.

В контрольную группу вошли 25 практически здоровых мужчин в возрасте от 29 до 65 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты обследования пациентов до начала терапии и через 12 нед представлены в таблице.

Средний суммарный балл домена «Эректильная функция» (1–5, 15 показатели МИЭФ) составлял до лечения 17,37±1,67 балла, что свидетельствовало о наличии ЭД средней степени тяжести. Применение тадалафила в дозе 20 мг по требованию перед половым актом в течение 12 нед привело к достоверному улучшению показателя «Эректильная функция» в среднем до 23,18±0,80 балла (P1<0,05) по сравнению с показателем до лечения.

Прирост показателя «Эректильная функция» на 5,8 в динамике лечения тадалафилом, хотя и не привел к нормализации (26,73±0,79 балла в контрольной группе) средних показателей в группе обследованных, но позволил перевести ЭД из категории средней степени тяжести в легкую. По данным анализа индивидуальных показателей домена «Эректильная функция» у обследованных мужчин – у 8 (31%) из 26 мужчин с СД 2-го типа и ЭД – не произошло существенного улучшения эректильной функции и на фоне приема 20 мг тадалафила в течение 12 нед. Показатели анкеты МИЭФ у них повышались, но незначительно. Это можно объяснить полифакторностью механизмов ЭД у мужчин с СД 2-го типа.

Учитывая, что одним из ведущих механизмов развития ЭД у мужчин с СД 2-го типа является корпоральная веноокклюзивная дисфункция, были отдельно проанализированы: влияние предложенной схемы приема тадалафила на пенетрационную способность у обследованных пациентов (Q3), способность сохранять и поддерживать эрекцию в течение полового акта (Q4 и Q5). Установлено, что прием тадалафила в дозе 20 мг через 12 нед достоверно улучшает средние показатели пенетрационной способности (с 2,42±0,35 балла до 3,69±0,29 балла; P_1<0,001), поддерживать и сохранять эрекцию до завершения полового акта (с 2,38±0,34 балла до 3,35±0,34 балла; P1<0,001). Улучшение приведенных выше показателей, в свою очередь, способствовало повышению у обследованных больных уверенности в своих возможностях достижения и сохранения эрекции (Q15) с 3,19±0,28 балла до 3,77±0,20 балла (P_1<0,001).

Побочные реакции в форме покраснения лица, заложенности носа, головной боли и першения в горле возникали у 3 (11,5%) из 26 обследованных пациентов, имели легкую степень выраженности и не требовали отмены препарата.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что более выраженный эффект после приема тадалафила отмечали у больных с СД средней тяжести и тяжелой формы, что согласовывается с данными литературы [9].

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют об улучшении эректильной функции у мужчин с сахарным диабетом (СД) 2-го типа независимо от степени тяжести основного заболевания. Тадалафил достоверно улучшает домен эректильной функции, а также пенетрационную способность и способность поддерживать эрекцию во время полового акта. В то же время данные результаты указывают на менее выраженное повышение показателей эректильной функции, чем по данным литературы [9].

На сегодня невозможно объяснить отсутствие выраженного эффекта при приеме тадалафила почти у трети пациентов. Согласно литературным данным, положительный эффект наблюдался у 64% пациентов, которые принимали 20 мг тадалафила, и у 56%, которые принимали 10 мг тадалафила [10].

Благоприятный фармакокинетический профиль (отсутствие зависимости от факторов образа жизни – количества и времени приема пищи, алкоголя) расширяет возможности использования тадалафила у больных СД, для которых очень важен регулярный прием пищи. Пролонгированный эффект тадалафила (до 36 ч) обеспечивает психологический комфорт и спонтанность полового акта, дает возможность не планировать строго свою сексуальную жизнь.

Застосування тадалафілу у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу з еректильною дисфункцією

В.Є. Лучицький

У статті наведені результати застосування препарату тадалафілу цитрату у чоловіків, хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та з еректильною дисфункцією. Пацієнти вживали тадафіл у дозі 20 мг на вимогу протягом 12 тиж. Препарат справляв виражений ефект у більшості пацієнтів незалежно від типу та ступеня тяжкості ЦД, віку пацієнта, а також ступеня еректильної дисфункції. Побічну дію відзначено у небагатьох пацієнтів, і вона була незначною.

Ключові слова: *еректильна дисфункція, цукровий діабет, інгібітор фосфодіестерази 5-го типу, чоловіки.*

Tadalafil usage in males with type 2 diabetes mellitus and erectile dysfunction

V. Luchitskiy

The results of using the preparation of tadalafile citrate in males with diabetes mellitus and erectile dysfunction are cited in this article. Tadalafile in a dose of 20 mg on demand during 12 weeks was taken by patients. The medication had a pronounced effect in the majority of patients independently of the type and severity of diabetes mellitus, the age of patients and also the stage of erectile dysfunction. A side-effect was noted in small number of patients and it was insignificant.

Key words: *erectile dysfunction, diabetes mellitus, phosphodiesterase type 5 inhibitor, mens.*

Сведения об авторе

Лучицкий Виталий Евгеньевич – ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 69; тел.: (057) 793-69-32

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Johannes C.B., Araujo A.B., Feldman H.A. et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study // J. Urol. – 2000. – Vol. 163, № 2. – P. 460–463.
2. M. Maiorino, G. Bellastella, K. Esposito Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives // Diabetes Metab Syndr Obes. 2014. – № 7. – P. 95–105.
3. Лучицький Є.В., Качура О.Н. Еректильна дисфункція у чоловіків, хворих на цукровий діабет // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, № 1. – С. 121–123.
4. R. Chaudhary B. Shamsi T. Tan et al., Study of the relationship between male erectile dysfunction and type 2 diabetes mellitus/metabolic syndrome and its components // J Int Med Res. 2016. – Vol. 44, № 3. – P. 735–741.
5. Bacon C.G., Hu F.B., Giovannucci E. et al. Assotiation of type duration diabetes with erectile dysfunction in a large cohort of men // Diabetes Care. – 2002. – V. 25, № 8. – P. 1458–1463.
6. D. Andersson, U. Ekström, M. Lehtihet Rigiscan Evaluation of Men with Diabetes Mellitus and Erectile Dysfunction and Correlation with Diabetes Duration, Age, BMI, Lipids and HbA1c // PLoS One. 2015. – V. 10, № 7. – e0133121.
7. Claes H., Gocman J., Van Poppel. The new PDE-5 inhibitors in comparisons with sildenafil.// J. Impot. Res. – 2003. – V. 15. – Suppl 6. – P. 55.
8. Morano S. Pathophysiology of diabetic sexual dysfunction // J. Endocrinol. Invest. – 2003. – V. 26. – Suppl.3. – P. 65–69.
9. Saenz de Tejada L., Anglin G., Knight J.R., Emmich J.T. effects of Tadalafile on Erectile Disfunction in Men with Diabetes // Diabetes Care. – 2002. – V. 25. – № 12. – P. 2159–2164.
10. Brock G., Mc Mahon C.G., Chen K K. et al. Efficacy and safety of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses // J. Urol. – 2002. – V. 168. – P. 1332–1336.
11. Govier F., Potempe A.J., Kaufman J. et al. Tadalafil 20 mg or Sildenafil Citrate 50 mg During Initiation of Treatment for Erectile dysfunction // Clin therapeutics. – 2003. – V. 25. – № 11. – P. 2709–2723.
12. Porst H., Padma-Nathan H., Giuliano F. et al. Efficacy of Tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomised controlled study // Urology. – 2003. – V. 162. – P. 121–126.

Статья поступила в редакцию 10.12.2018

УДК 616.36-003.826-056.52-053.8-055:611.133-134.9-073.48-092

Статеві особливості показників швидкості кровотоку магістральних артерій шиї при неалкогольній жировій хворобі печінки та підвищеній масі тіла

О.Д. Терсіна
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ
Діагностичний центр ТОВ «Сучасні діагностичні системи», м. Київ

Мета дослідження: **визначення особливостей впливу неалкогольної жирової хвороби печінки – НАЖХП (стеатоз), поєднаної з підвищеною масою тіла (ПМТ), на показники швидкості кровотоку магістральних артерій шиї серед чоловіків та жінок різних вікових груп.**
***Матеріали та методи*. Усього було обстежено 290 пацієнтів (85 чоловіків та 205 жінок). Порівнювали показники швидкості кровотоку чоловіків та жінок з НАЖХП та ПМТ – 150 пацієнтів (50 чоловіків та 100 жінок) та показники швидкості кровотоку чоловіків та жінок контрольних груп з нормальною масою тіла (НМТ) без патології печінки – 140 пацієнтів (35 чоловіків та 105 жінок). Обстежені були розподілені на чотири вікові групи (за критерієм ВООЗ): 1-а вікова група – від 25 до 34 років, 2-а – від 35 до 44 років, 3-я – від 45 до 59 років, 4-а – від 60 до 75 років. Також у кожній віковій групі було розподілення на чоловіків і жінок. Проаналізовано показники швидкості кровотоку магістральних артерій шиї, що отримані при комплексному дуплексному обстеженні (режимі колірного допплерівського картування (КДК) і допплер-обстеження).**
***Результати*. Установлене зниження показників швидкості кровотоку магістральних артерій шиї у чоловіків та жінок всіх вікових груп порівняно з контрольними групами та виявлена вікова, гендерна різниця між групами (показники швидкості кровотоку жінок достовірно ($p<0,05$) перевищували дані показники чоловіків). Установлений достовірний зворотний кореляційний зв'язок між ІМТ та показниками швидкості кровотоку ($p<0,05$), ТКІМ та показниками швидкості кровотоку ($p<0,05$) у чоловіків та жінок.**
***Заключення*. Зміни показників швидкості кровотоку магістральних артерій шиї, що виявлені при комплексному дуплексному обстеженні, є результатом впливу НАЖХП (стеатоз) та підвищеної маси тіла з достовірними ($p<0,05$) гендерними відмінностями у всіх вікових групах**
Ключові слова*: неалкогольна жирова хвороба печінки, підвищена маса тіла, показники швидкості кровотоку, магістральні артерії шиї.*

За останні роки значно збільшилася кількість хворих з підвищеною масою тіла (ПМТ), ожирінням та похідною від них неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Дані захворювання за відсутності своєчасної діагностики та лікування призводять до атерогенних змін магістральних артерій шиї з подальшим розвитком цереброваскулярних захворювань.

Соціально-економічне значення і соціальний збиток, що спричиняють НАЖХП та ПМТ, достатньо великі, позаяк хворіє переважно працездатна частина населення, а кількісна та вікова прогностична тенденція з кожним роком погіршується.

Актуальними є чинники, такі, як зміна показників швидкості кровотоку магістральних артерій шиї, що дозволяють оцінювати цереброваскулярні ризики.

Статевий вплив на розвиток цереброваскулярних ризиків на сьогодні набуває свого значення на рівні з іншими факторами. У 1999–2003 рр. у США вивчали статеве відношення показників смертності від інсульту в різних вікових групах (M. Reeves et al., 2008). Виявилось, що до 45 років показники смертності зіставні у чоловічій та жіночій популяції. Ризик летальності від інсульту у 45–74 роки у жінок значно нижчий, ніж у чоловіків, але смертність від інсульту на 12–14% вище серед жінок віком 85 років та старших.

Статеві відмінності у першу чергу зумовлені складністю системи статевих гормонів – естрогенів, прогестерону, андрогенів. У жінок у репродуктивний період гормональний контроль над роботою судинної системи підпорядковується циклічності статевих гормонів. У другу половину циклу, лютеїнову фазу, значно знижується рівень естрогенів, що є частою причиною виникнення мігренеподібного болю та інших цереброваскулярних дисфункцій. Естрогени мають ангіокардіопротекторний вплив.

Мета дослідження: визначення показників швидкості кровотоку магістральних артерій шиї при НАЖХП та ПМТ у різних вікових груп населення з використанням комплексного дуплексного обстеження для виявлення гендерних відмінностей, метаболічного та вікового впливу на подальше оцінювання цереброваскулярного ризику та його прогнозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстеження проведене амбулаторним пацієнтам на базі діагностичного центру ТОВ «Сучасні діагностичні системи» ультразвуковим сканером Toshiba Nemio XG (SSA-580A).

Обстежено 150 пацієнтів (50 чоловіків та 100 жінок) з НАЖХП та ПМТ та 140 пацієнтів контрольної групи з нормальною масою тіла (НМТ) (35 чоловіків та 105 жінок) без патології печінки.

Пацієнти були розподілені на вікові групи згідно з критеріями ВООЗ:

- 1-а вікова група (25–34 років) – 25 осіб (14 чоловіків та 11 жінок), яку порівнювали з контрольною групою (1к) даного віку – 34 особи (10 чоловіків та 24 жінки),
- 2-а вікова група (35–44 років) – 35 осіб (15 чоловіків та 20 жінок), яку порівнювали з контрольною групою (2к) даного віку – 30 осіб (6 чоловіків та 24 жінки),
- 3-а вікова група (45–59 років) – 42 особи (9 чоловіків та 33 жінки), її контрольна група (3к) – 40 осіб (10 чоловіків та 30 жінок),
- 4-а вікова група (60–75 років) – 48 осіб (12 чоловіків та 36 жінок), її контрольна група (4к) – 36 осіб (9 чоловіків та 27 жінок).

Таблиця 1

Значення показників швидкості кровотоку у чоловіків 1-ї групи та її контрольної групи (1к)

Показник	ЗагСА1к_ч	ЗагСА1_ч	ЗовСА1к_ч	ЗовСА1_ч	ВСА1к_ч	ВСА1_ч	ХА1к_ч	ХА1_ч
Vps, см/с	57,90±1,73	49,75±1,37#	43,5±1,52	38,75±1,35^	35,4±0,98	31,71±1,1^	27,6±1,75	23,11±0,9^
Vmin, см/с	9,92±0,47	8,48±0,47^[2]	6,26±0,41	6,86±0,35	9,5±0,67	8,78±0,55[2]	6,06±0,32	5,25±0,32[2]
TAV, см/с	19,60±0,61	17,07±0,48#[2]	14,25±0,71	14,0±0,55	16,3±0,89	14,82±0,66[2]	11,0±0,59	9,91±0,33[2]

Примітки: * – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,001; # – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,01;
^ – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,05; [1] – показники чоловіків достовірно перевищують показники жінок, p<0,05;
[2] – показники жінок достовірно перевищують показники чоловіків, p<0,05.

Таблиця 2

Значення показників швидкості кровотоку у жінок 1-ї групи та її контрольної групи (1к)

Показник	ЗагСА1к_ж	ЗагСА1_ж	ЗовСА1к_ж	ЗовСА1_ж	ВСА1к_ж	ВСА1_ж	ХА1к_ж	ХА1_ж
Vps, см/с	53,85±1,23	47,41±1,79#	40,19±1,2	35,95±1,46^	36,63±1,05	31,18±0,84*	29,6±0,97	24,91±1,18#
Vmin, см/с	10,69±0,33	10,26±0,44	6,66±0,35	6,79±0,5	12,07±0,48	11,81±0,51	6,35±0,34	6,59±0,49
TAV, см/с	20,85±0,45	19,05±0,56^	14,71±0,56	14±0,89	19,23±0,56	17,5±0,72	12,85±0,47	11,73±0,65

Примітки: * – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,001; # – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,01;
^ – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,05.

Таблиця 3

Значення показників швидкості кровотоку у чоловіків 2-ї групи та її контрольної групи (2к)

Показник	ЗагСА2к_ч	ЗагСА2_ч	ЗовСА2к_ч	ЗовСА2_ч	ВСА2к_ч	ВСА2_ч	ХА2к_ч	ХА2_ч
Vps, см/с	51,4±1,77	46,4±1,56^	40,8±2,52	38,93±1,71	31,8±1,63	28,97±1,19	25,2±1,26	22,9±0,87
Vmin, см/с	9,4±0,55	9,08±0,472[2]	5,97±0,43	7,1±0,66	11,1±0,94	8,57±0,7^	5,19±0,39	5,89±0,31
TAV, см/с	19,1±0,64	17,47±0,52	13,9±0,46	14,87±0,87	16,8±1,09	14,53±0,8	10,3±0,58	10,94±0,44

Примітки: * – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,001; # – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,01;
^ – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,05; [2] – показники жінок достовірно перевищують показники чоловіків, p<0,05.

З дослідження виключено пацієнтів обстежених груп за наступними критеріями: патологія печінки іншої етіології, яка не належить до НАЖХП (стеатоз): структурні зміни печінки через вірусні гепатити В, С, цироз печінки, алкогольний гепатит, інші. А також до контрольних груп не були включені пацієнти, які мали НМТ без патології печінки, але перенесли гостру серцево-судинну патологію (інсульт, інфаркт).

Усім пацієнтам були виконані обстеження, що включали визначення індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле, ультразвукове обстеження печінки конвексним мультичастотним (2–5 МГц) датчиком у В-режимі з визначенням ехогенності печінки, структури, розміру (передньозадній розмір правої частки печінки), її судинного малюнка та комплексне дуплексне обстеження (ультрасонографія у В-режимі, режимі КДК та допплер-обстеження) магістральних судин правої та лівої частини шиї з визначенням їхніх швидкісних показників.

Для діагностики ПМТ використовували метод визначення ІМТ, який розраховували за формулою Кетле: масу тіла (у кг) розділити на зріст (у м) у квадраті. До обстеження були залучені пацієнти з ІМТ 25 і більше, що визначається як надмірна маса тіла, та пацієнти з ожирінням.

Діагноз НАЖХП був встановлений за результатами ультрасонографії (наявність таких ультразвукових ознак захворювання, як підвищення ехогенності паренхіми, збільшення затухання ехо-сигналу у глибоких відділах паренхіми, збіднення судинного малюнка, показники передньозаднього розміру правої частки печінки більше 125 мм).

Комплексне дуплексне обстеження включало ультразвуковий В-режим, колірне допплерівське картування (КДК), допплер-обстеження.

Допплер-обстеження магістральних судин було проведено на сонних артеріях (загальна сонна артерія – ЗагСА, зовнішня сонна артерія – ЗовСА, внутрішня сонна артерія – ВСА) та хребцевих артеріях (ХА) правої і лівої частини шиї. Були визначені показники. Пікова (максимальна) систолічна швидкість кровотоку – ПСШК (Vps, см/с, – peak systolic velocity чи Vmax, см/с, – maximal diastolic velocity) характеризує амплітуду систолічного піку. Мінімальна (кінцева) діастолічна швидкість кровотоку – МДШК (Vmin, см/с, – minimal diastolic velocity чи Ved, см/с, – end diastolic velocity) характеризує величину швидкості кровотоку в кінці діастоли. Усереднена за часом середня швидкість кровотоку – УСШК (TAV, см/с, – time average velocity) є результатом усереднення складових спектрального розподілення за один чи декілька серцевих циклів.

Статистичне оброблення отриманих даних проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Вираховували середню величину показників і оцінювали їхні стандартні похибки. Розбіжність між показниками вважали достовірною, якщо значення вірогідності дорівнювало або перевищувало 95% (p<0,05). Кореляційні зв'язки оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Були порівняні показники швидкості кровотоку магістральних артерій шиї у чоловіків та жінок всіх груп та відповідних їм контрольних груп.

Чоловіки 1-ї групи (табл. 1) мали достовірне зниження показників швидкості кровотоку – Vps (p<0,01), Vmin (p<0,05), VTAV (p<0,01) у ЗагСА з максимальним показником достовірності (Vps 49,75±1,37 см/с; p<0,01). Тоді як у ВСА, ЗовСА, ХА зниження Vps є достовірним (p<0,05), а інші показники швидкості даних артерій не мають вірогідної різниці з показниками контрольної групи.

Таблиця 4

Значення показників швидкості кровотоку у жінок 2-ї групи та її контрольної групи (2к)

Показник	ЗагСА2к_ж	ЗагСА2_ж	ЗовСА2к_ж	ЗовСА2_ж	ВСА2к_ж	ВСА2_ж	ХА2к_ж	ХА2_ж
Vps, см/с	49,6±1,22	43,55±1,0*	39,8±1,23	35,8±1,07^	34,6±0,95	29,15±0,87*	28,9±1,02	24,33±0,98#
Vmin, см/с	11,5±0,37	10,46±0,35^	6,94±0,29	6,51±0,44	12±0,5	9,55±0,52#	6,94±0,35	5,92±0,32^
TAV, см/с	21,6±0,6	18,88±0,51#	15,7±0,55	14,3±0,61	19,5±0,67	16,23±0,59*	13,7±0,45	11,4±0,46*

Примітки: * – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,001; # – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,01;
^ – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,05.

Таблиця 5

Значення показників швидкості кровотоку у чоловіків 3-ї групи та її контрольної групи (3к)

Показник	ЗагСА3к_ч	ЗагСА3_ч	ЗовСА3к_ч	ЗовСА3_ч	ВСА3к_ч	ВСА3_ч	ХА3к_ч	ХА3_ч
Vps, см/с	45,4±2,44	33,72±1,98#	42,1±2,38	35,78±1,91^	31±1,49	23,17±1,34*[2]	22,7±1,4	22,06±1,02[2]
Vmin, см/с	10,9±0,6	7,68±0,54*[2]	8,34±0,7	6,42±0,56^	8,73±0,83	6,57±0,81[2]	5,22±0,39	5,86±0,69
TAV, см/с	20,2±1,1	14,42±0,88*[2]	17±1,01	13,39±0,69#	15,7±0,86	12,28±1^[2]	10,1±0,56	10,5±0,69

Примітки: * – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,001; # – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,01;
^ – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,05; [2] – показники жінок достовірно перевищують показники чоловіків, p<0,05.

Таблиця 6

Значення показників швидкості кровотоку у жінок 3-ї групи та її контрольної групи (3к)

Показник	ЗагСА3к_ж	ЗагСА3_ж	ЗовСА3к_ж	ЗовСА3_ж	ВСА3к_ж	ВСА3_ж	ХА3к_ж	ХА3_ж
Vps, см/с	45±1,03	35,83±0,92*	40,1±1,16	32,79±1,19*	32,1±1	26,65±0,68*	29,8±0,96	25,44±0,8*
Vmin, см/с	11,8±0,34	9,12±0,32*	7,64±0,36	5,99±0,31*	11,5±0,46	8,81±0,34*	7,54±0,32	5,32±0,36*
TAV, см/с	21,5±0,55	16,48±0,39*	16,4±0,53	13,39±0,48*	18,3±0,68	14,7±0,41*	14,4±0,5	12,13±0,46*

Примітка: * – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,001; # – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,01;
^ – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,05.

Жінки 1-ї групи (табл. 2) мали достовірне зниження показників швидкості кровотоку – Vps у ЗагСА (p<0,01), ЗовСА (p<0,05), ВСА (p<0,001), ХА (p<0,01) правої і лівої частини шиї щодо контрольної групи даного віку з максимальним показником достовірності у ВСА (Vps 31,18±0,84 см/с; p<0,001). Також встановлене достовірне (p<0,05) зниження показника швидкості кровотоку VTAV у ЗагСА, інші показники швидкості кровотоку у каротидному та хребцевому басейні не мали достовірної різниці.

Виявлені такі статеві відмінності у пацієнтів 1-ї групи: показники швидкості кровотоку жінок достовірно перевищували дані показники чоловіків у ЗагСА (Vmin p<0,05, VTAV p<0,05), ВСА (Vmin p<0,001; VTAV p<0,05), ХА (Vmin p<0,05, VTAV p<0,05), тоді як Vps всіх обстежених артерій та Vmin, VTAV ЗовСА не мали достовірних відмінностей.

Чоловіки 2-ї групи (табл. 3) мали достовірне зниження показників швидкості кровотоку Vps (p<0,05) у ЗагСА та Vmin (p<0,05) у ВСА порівняно з даними показниками відповідної контрольної групи. Інші показники швидкості кровотоку цих артерій та всі показники швидкості кровотоку ЗовСА, ХА не мають вірогідної різниці з показниками контрольної групи.

Жінки 2-ї групи (табл. 4) мали достовірне зниження показників швидкості кровотоку **у** ЗагСА (Vps p<0,001, Vmin p<0,05, VTAV p<0,01), ВСА (Vps p<0,001; Vmin p<0,01; VTAV p<0,001), ХА (Vps p<0,01, Vmin p<0,05; VTAV p<0,001) правої і лівої частини шиї щодо показників контрольної групи даного віку. Також встановлене достовірне (p<0,05) зниження Vps у ЗовСА, інші показники швидкості кровотоку у ЗовСА не мали достовірної різниці.

Виявлені статеві відмінності у пацієнтів 2-ї групи: показник швидкості кровотоку жінок достовірно перевищував даний показник чоловіків у ЗагСА (Vmin p<0,05), тоді як інші показники швидкості кровотоку даної артерії та всі показники швидкості кровотоку всіх інших обстежених артерій не мали достовірних відмінностей.

Чоловіки 3-ї групи (табл. 5) мали достовірне зниження показників швидкості кровотоку у ЗагСА (Vps p<0,01; Vmin p<0,001; VTAV p<0,001), ЗовСА (Vps p<0,05; Vmin p<0,05; VTAV p<0,01), ВСА (Vps p<0,001; VTAV p<0,05), з максимальним показником достовірності у ЗагСА (VTAV 14,42±0,88 см/с, p<0,001). Тоді як Vmin ВСА та показники швидкості кровотоку ХА не мають вірогідної різниці з показниками контрольної групи.

Жінки 3-ї групи (табл. 6) мали достовірне (p<0,001) зниження всіх показників швидкості кровотоку **у** ЗагСА, ВСА, ЗовСА та ХА щодо контрольної групи даного віку з максимальним показником достовірності у ЗагСА (VTAV 16,48±0,39 см/с; p<0,001).

Виявлені статеві відмінності у пацієнтів 3-ї групи: показники швидкості кровотоку жінок достовірно перевищували дані показники чоловіків у ЗагСА (Vmin p<0,05;, VTAV p<0,05), ВСА (Vps p<0,05, Vmin p<0,05; VTAV p<0,05), ХА (Vps p<0,05), тоді як інші показники швидкості кровотоку даних артерій та показники швидкості кровотоку ЗовСА не мали достовірних відмінностей.

Чоловіки 4-ї групи мали достовірне зниження показників швидкості кровотоку (табл. 7) Vps (p<0,05) у ЗагСА та VTAV (p<0,05) у ВСА. Тоді як інші показники швидкості кровотоку даних артерій та показники швидкості кровотоку ЗовСА і ХА не мають вірогідної різниці з показниками контрольної групи.

Жінки 4-ї групи (табл. 8) мали достовірне (p<0,05) зниження показника швидкості кровотоку ЗагСА VTAV та ЗовСА Vps порівняно з контрольними групами, інші показники швидкості кровотоку у даних артеріях не мали достовірної різниці. Також встановлене достовірне зниження всіх показників швидкості кровотоку **у** ВСА (Vps p<0,01; Vmin p<0,001; VTAV p<0,001) та ХА (Vps p<0,01; Vmin p<0,05; VTAV p<0,05).

Виявлені статеві відмінності за показниками у пацієнтів 4-ї групи: показники швидкості кровотоку жінок достовірно перевищували дані показники чоловіків у ЗагСА (Vmin

Таблиця 7

Значення показників швидкості кровотоку у чоловіків 4-ї групи та її контрольної групи (4к)

Показник	ЗагСА4к_ч	ЗагСА4_ч	ЗовСА4к_ч	ЗовСА4_ч	ВСА4к_ч	ВСА4_ч	ХА4к_ч	ХА4_ч
Vps, см/с	39,89±1,78	34,83±1,37^	38,67±2,15	37,58±2,36	27,33±1,44	24,21±1,23	26,5±1,14	24,04±1,68
Vmin, см/с	8,19±0,59	7,6±0,48[2]	6,53±0,45	5,18±0,51	7,16±0,53	6,09±0,45[2]	5,71±0,56	4,42±0,67
TAV, см/с	16,61±0,86	14,5±0,75[2]	14,61±0,69	13,21±0,86	13,5±0,74	11,48±0,65^[2]	11,83±0,68	10,38±1,01

Примітки: * – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,001; # – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,01;
^ – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,05; [2] – показники жінок достовірно перевищують показники чоловіків, p<0,05.

Таблиця 8

Значення показників швидкості кровотоку у жінок 4-ї групи та її контрольної групи (4к)

Показник	ЗагСА4к_ж	ЗагСА4_ж	ЗовСА4к_ж	ЗовСА4_ж	ВСА4к_ж	ВСА4_ж	ХА4к_ж	ХА4_ж
Vps, см/с	40,11±1,22	36,82±1,14	38,41±1,33	34,74±1,04^	31,91±0,95	27,18±0,99#	30,43±1,15	26,03±1,07#
Vmin, см/с	9,48±0,39	8,83±0,34	5,86±0,36	5,74±0,26	9,78±0,41	7,81±0,31*	6,9±0,39	5,69±0,36^
TAV, см/с	18,45±0,63	16,78±0,53^	15,3±0,78	14,22±0,46	16,8±0,56	14,22±0,44*	14,22±0,6	12,24±0,51^

Примітки: * – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,001; # – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,01;
^ – різниця з контрольною групою статистично достовірна, p<0,05.

p<0,05; VTAV p<0,05), ВСА (Vmin p<0,01; VTAV p<0,01), тоді як Vps даних артерій та всі показники швидкості кровотоку ЗовСА і ХА не мали достовірних відмінностей.

Порівнювали показники швидкості кровотоку у чоловіків та жінок різних вікових груп.

Під час аналізу показників швидкості кровотоку виявлено достовірне зниження Vmin ВСА у жінок 2-ї групи (p<0,03) порівняно з даним показником у жінок 1-ї групи. У 3-й групі чоловіки у ЗагСА (Vps p<0,003), ВСА (Vps p<0,03) та жінки у ЗагСА (Vps p<0,003, VTAV p<0,03) мали достовірно знижені показники швидкості кровотоку порівняно з чоловіками та жінками 2-ї групи. За результатами обстеження пацієнтів 4-ї групи достовірне зниження показника швидкості кровотоку у чоловіків та жінок порівняно з чоловіками та жінками 3-ї групи не було виявлене.

Кореляційний аналіз виявив зв'язок між ІМТ та показниками швидкості кровотоку магістральних артерій шиї у чоловіків та жінок всіх груп. У 1-й групі чоловіки мають достовірний зворотний зв'язок між ІМТ та показниками швидкості кровотоку **у** ЗагСА (Vps r=-0,40; p<0,05), жінки мають достовірний зворотний зв'язок у ХА (Vps r=-0,346; p<0,05).

У 2-й групі виявлений достовірний зворотний зв'язок між ІМТ та показниками швидкості кровотоку у чоловіків у ЗагСА (Vps r=-0,46, p<0,05; VTAV r=-0,57, p<0,001), ВСА (Vps r=-0,47, p<0,05) та у жінок у ЗагСА (Vps r=-0,31, p<0,05; VTAV r=-0,328, p<0,05), ЗовСА (Vps r=-0,30, p<0,05), ВСА (Vps r=-0,46, p<0,01; Vmin r=-0,317, p<0,05; VTAV r=-0,393, p<0,01), ХА (VTAV r=-0,299, p<0,05).

Обстежені чоловіки 3-ї групи мають достовірний зворотний кореляційний зв'язок між ІМТ та показниками швидкості кровотоку **у** ЗагСА (Vps r=-0,49; p<0,05; Vmin r=-0,54; p<0,05) та жінки 3-ї групи мають достовірний зворотний кореляційний зв'язок між ІМТ та швидкісними показниками у ЗагСА (Vps r=-0,37, p<0,01; Vmin r=-0,38, p<0,01; VTAV r=-0,48, p<0,001), ЗовСА (Vps r=-0,28, p<0,05), ХА (Vps r=-0,30, p<0,05; Vmin r=-0,36, p<0,01; VTAV r=-0,26, p<0,05).

У 4-й групі достовірний зворотний зв'язок між ІМТ та показниками швидкості кровотоку виявлений тільки у жінок у ЗагСА (Vps r=-0,28, p<0,05), ВСА (Vps r=-0,35, p<0,01; Vmin r=-0,34, p<0,01; VTAV r=-0,33, p<0,01).

Установлений достовірний зворотний кореляційний зв'язок між ТКІМ (товщина комплексу інтима–медіа) та показниками швидкості кровотоку магістральних артерій шиї. У 1-й групі визначений кореляційний зворотний зв'язок між показником структурного стану стінки (ТКІМ) та показниками швидкості кровотоку серед чоловіків у ЗагСА (VTAV r=-0,42, p<0,05). У 2-й групі визначений достовірний зворотний кореляційний зв'язок між показником структурного стану стінки (ТКІМ) та показниками швидкості кровотоку у жінок у ЗагСА (Vps r=-0,33, p<0,05; VTAV r=-0,37, p<0,05). Кореляційний аналіз встановив зворотний зв'язок між показником структурного стану стінки (ТКІМ) та показниками швидкості кровотоку магістральних артерій шиї, зокрема у жінок 3-ї групи у ЗагСА (Vps r=0,28; p<0,05, VTAV r=-0,45; p<0,001, Vmin r=-0,37; p<0,01), ХА (Vmin r=-0,30; p<0,05).

Щодо даних показників обстежених 4-ї групи, то встановлений достовірний зворотний зв'язок між показником структурного стану стінки (ТКІМ) та показниками швидкості кровотоку у жінок у ЗагСА (Vps r=-0,26, p<0,05; Vmin r=-0,36, p<0,01; VTAV r=-0,34, p<0,01), ЗовСА (Vmin r=-0,34; p<0,01), ХА (Vps r=-0,25, p<0,05; Vmin r=-0,28, p<0,05; VTAV r=-0,28, p<0,05).

ВИСНОВКИ

НАЖХП, поєднана з ПМТ, призводить до зниження показників швидкості кровотоку магістральних артерій шиї у чоловіків та жінок всіх груп (p<0,05) порівняно з контрольними групами. У всіх групах показники швидкості кровотоку жінок достовірно (p<0,05) переважали дані показники чоловіків. Вікові відмінності мали достовірні (p<0,03) показники зниження швидкості кровотоку у жінок 2-ї та 3-ї груп (p<0,03) порівняно з жінками попередніх за віком груп та у чоловіків 3-ї групи щодо чоловіків 2-ї групи (p<0,03). ІМТ та показники швидкості кровотоку мають достовірний зворотний кореляційний зв'язок у жінок (p<0,05) всіх груп та у чоловіків (p<0,05) 1, 2-ї та 3-ї груп. Патологічні зміни ТКІМ та показників швидкості кровотоку підтверджує достовірний (p<0,05) зворотний кореляційний зв'язок у жінок 2, 3-ї та 4-ї груп та у чоловіків 1-ї групи.

Чоловіки літнього віку входять до групи найбільшого ризику розвитку цереброваскулярної патології.

Перспективи подальших досліджень. Своєчасна діагностика змін показників швидкості кровотоку магістральних артерій шиї у пацієнтів з НАЖХП, поєднаною з ПМТ, акцент на чоловічу групу населення дає можливість зменшити ризик виникнення цереброваскулярних захворювань. Комплексне дуплексне дослідження стану магістральних артерій шиї є доступним методом обстеження, яке відіграє важливу роль у виявленні, динамічному спостереженні судинної патології та попередженні її ускладнень.

Половые особенности показателей скорости кровотока магистральных артерий шеи при неалкогольной жировой болезни печени и повышенной массе тела

О.Д. Терсина

Цель исследования: определение особенностей влияния неалкогольной жировой болезни печени – НАЖХП (стеатоз), сочетанной с повышенной массой тела – ПМТ, на показатели скорости кровотока магистральных артерий шеи среди мужчин и женщин разных возрастных групп.

Материалы и методы. Всего было обследовано 290 пациентов (85 мужчин и 205 женщин). Сравнивали показатели скорости кровотока мужчин и женщин с НАЖХП и ПМТ – 150 пациентов (50 мужчин и 100 женщин) и показатели скорости кровотока мужчин и женщин контрольных групп с нормальной массой тела – НМТ без патологии печени – 140 пациентов (35 мужчин и 105 женщин). Обследованные были разделены на четыре возрастные группы (по критерию ВОЗ): первая возрастная группа – от 25 до 34 лет, вторая – от 35 до 44 лет, третья – от 45 до 59 лет, четвертая – от 60 до 75 лет. Также в каждой возрастной группе было распределение на мужчин и женщин. Проанализированы показатели скорости кровотока магистральных артерий шеи, полученные при комплексном дуплексном обследовании (режиме цветового допплеровского картирования (КДК, и допплер-обследования).

Результаты. Установлено снижение показателей скорости кровотока магистральных артерий шеи у мужчин и женщин всех возрастных групп по сравнению с контрольными группами и выявлена возрастная разница между группами. Выявленные различия: показатели скорости кровотока женщин достоверно ($p<0,05$) превышали данные показатели мужчин. Установлена достоверная обратная корреляционная связь между ТКИМ и показателями скорости кровотока ($p<0,05$), ИМТ и показателями скорости кровотока ($p<0,05$) у мужчин и женщин.

Заключение. Изменения показателей скорости кровотока магистральных артерий шеи, выявленные при комплексном дуплексном обследовании, являются результатом воздействия НАЖХП (стеатоз) и ПМТ с достоверными ($p<0,05$) гендерными различиями во всех возрастных группах.

Ключевые слова*: неалкогольная жировая болезнь печени, повышенная масса тела, показатели скорости кровотока, магистральные артерии шеи.*

Gender features of the blood flow rate of the main neck arteries in patients with non-alcoholic fatty liver disease and overweight

O.D. Tersina

The objective: the aim is to determine the peculiarities of the influence of non-alcoholic fatty liver disease / NAFLD (steatosis) combined with overweight / OW on the blood flow rate of the main neck arteries among men and women of different age groups.

Materials and methods. A total of 290 patients (85 men and 205 women) were examined. The rate of blood flow was compared: in males and females groups with NAFLD and OW – 150 patients (50 men and 100 women), and in males and females control groups with normal body weight / NBW without liver disease – 140 patients (35 men and 105 women). The patients were divided into four age groups (according to WHO criteria): 1st age group from 25 to 34 years old, 2nd age group – 35–44 years old, 3rd age group – 45 to 59 years old, 4th age group – 60 to 75 years old. Also, in each age group there was a distribution for men and women. The indexes of the blood flow velocity of the main neck arteries were analyzed using the complex duplex examination (color Doppler mapping / CDM mode and Doppler examination).

Results. The decrease of blood flow rate of the main neck arteries was observed in men and women of all age groups as compared with the control groups, also the age difference between the groups was found. Gender differences detected: women's rate of incidence was significantly ($p<0.05$) higher than male data. A reliable correlation between OW and blood flow rates ($p<0,05$), TCIM and blood flow rates ($p<0,05$) in men and women groups was found.

Conclusions. Changes in blood flow velocity index of the main neck arteries revealed during a complex duplex examination are the result of the influence of NAFLD (steatosis) and OW with reliable ($p<0.05$) gender differences in all age groups.

Key words*: nonalcoholic fatty liver disease, overweight, blood flow velocity, main neck arteries.*

Сведения об авторе

Терсина Оксана Дмитриевна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Диагностический центр ООО «Современные диагностические системы», 04050, г. Киев, ул. Дегтяревская, 17В. *E-mail: tersina@ukr.net*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анохіна Г.А., Харченко В.В., Бойко С.В.Дієтична та медикаментозна терапія неалкогольного стеатогепатиту // Здоров'я України. – 2009. – № 6/1. – С. 55–56.
2. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Сытник К.А., Куринная Е.Г. Профилактические мероприятия при неалкогольной жировой болезни печени: существует ли способ снизить риск развития заболевания? // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 5 (73). – С. 112–117.
3. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск: современный взгляд на проблему. Оптимизация терапии // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 8 (410).
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. – М.: Мед. информ. агентство, 2004. – 456 с.
5. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э.Ультразвуковая ангиология. 3-е изд., доп. и перер. – М.: Реальное Время, 2007.
6. Звягінцева Т.Д., Чернобай А.І. Метаболический синдром и органы пищеварения // Здоров'я України. – 2009. – № 6/1. – С. 38–39.
7. Куликов В.П., Хореев Н.Г., Герасименко И.Н. и др. Цветовое дуплексное сканирование сосудов в диагностике патологической извитости сонных артерий // Эхография. – 2000. – № 2. – С. 147–154.
8. Передерий В.Г. Ожирение: междисциплинарный вызов медицине XXI века // Здоров'я України. – 2010. – № 10. – С. 22–24.
9. Ткач С.М., Передерий В.Г. Гастроэнтерологические последствия избыточной массы тела и ожирения // Здоров'я України. – 2007. – № 1. – С. 54–55.
10. Ткач С.М. Распространенность, течение, диагностика и стратегии лечения неалкогольной жировой болезни печени // Здоров'я України. – 2009. – № 1–2 (206–207). – С. 63–65.
11. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. Второе издание / Куликов В.П. Фирма СТРОМ, 2011.
12. Bhatia L.S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1190–1200.
13. Fabbrini E., Sullivan S., Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications // Hepatology. – 2010. – Vol. 51. – P. 679–689.

Статья поступила в редакцию 14.12.2018

УДК 615.33:579.864:615.454.2]:618.15-008.87-08

Сучасна пробіотична система Флоріка: можливості використання в акушерстві та гінекології (Оглядова стаття)

О.В. Кравченко
ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

У статті наведена характеристика нормального вагінального мікробіому, розглянута його структура і функції, зазначені селективні переваги вагінальних лактобацил та їхніх симбіонтів. Переконливо доведено, що вагінальний мікробіом є динамічною системою, на яку впливають фізіологічні стани організму, екзогенні чинники, а також вік жінки. Розкриті та патогенетично обґрунтовані зміни вагінального мікробіому у період пубертату, під час вагітності, у післяпологовий період, у перименопаузі, а також при запальних та ендокринних захворюваннях жіночої статевої сфери.
Обґрунтована необхідність використання пробіотиків з метою корекції та відновлення нормального біоценозу піхви. Розглянуті вимоги до пробіотикотерапії. Наведені переваги та недоліки їхнього використання. Детально описані пробіотична система Флоріка, її склад, наведені переваги та пріоритетність даного препарату під час використання в акушерсько-гінекологічній практиці.
Ключові слова: *пробіотик Флоріка, вагінальний мікробіом, використання в акушерстві і гінекології.*

Останнє десятиріччя відзначається підвищена увага вчених до вивчення вагінального мікробіому, який значною мірою забезпечує репродуктивне здоров'я жінки, новонародженого і відповідно людської популяції в цілому.

Вагінальний мікробіом включає близько 50 видів мікроорганізмів, які знаходяться у тісному симбіотичному зв'язку зі структурними компонентами піхви, функціональною активністю імунної системи, станом ендокринної системи [1, 2]. Склад вагінального мікробіому представлений облігатними мікроорганізми (лактобацилами), симбіонтами лактобацил (біфідобактеріями, пропіоновокислими лактобактеріями), факультативною (умовно-патогенною) та транзиторною мікрофлорою, яка потрапляє у піхву з кишечнику та нетривалий час персистує у вагінальному біотопі (рівень її не перевищує 10^4 КУО/см^3) [4, 5, 47].

Домінуючою флорою у вагінальному мікробіомі є лактобацили, які представлені 20 видами [21, 35, 44]. Найбільш часто виявляють L. acidophilus (42,8%), L. paracasei, L. crispatum (15–18,6%), L. fermentans (4–14,3%), L. brevis, L. jensenii, L. casei, L. iners (8–12%), L. plantarum (11,4%), L. leishmanii (2%), L. cillabiosus (1%) [13, 14, 15, 31].

Кожна жінка має свій індивідуальний лактобацилярний набір, у якому переважають штами одного виду [36]. Індивідуальний склад мікробіому підтримується генетичними, екологічними факторами і залежить від режиму харчування, навколишнього середовища, гігієни, використання медичних засобів, віку, фізіологічного стану організму тощо.

Селективні переваги вагінальних лактобацил у піхвовому мікробіомі забезпечуються високою швидкістю їхнього розмноження, адгезією до поверхні епітеліоцитів з утворенням біоплівки, синтезом перикису водню, лізоциму, бактеріоцинів, стимуляцією місцевого імунітету [8, 16, 39, 41, 45]. Завдяки цим властивостям лактобацили у процесі еволюції виявилися найбільш пристосованими до колонізації піхви та конкуренції з іншими мікроорганізмами. Це зумовлює їхню високу концентрацію – 10^9 КУО/см^3 у вагінальному секреті [10, 37, 46].

Життєздатність лактобацил забезпечується кислим середовищем, анаеробними умовами та достатнім вмістом в епітелії піхви глікогену. Розпад глікогену у десквамованому епітелії у процесі забезпечення життєдіяльності лактобацил супроводжується накопиченням молочної кислоти та перекису водню, що створює кисле pH-середовище. Захисні властивості лактобацил реалізуються шляхом прямої антибактеріальної дії перекису водню на умовно-патогенні мікроорганізми та достатньою концентрацією молочної кислоти, що підтримує pH у межах 4,0–4,5. Перекис-продукувальні лактобактерії становлять 95–98% [38].

Симбіонти лактобацил – біфідобактерії у вагінальну мікробіомі становлять 12% [8]. Біфідобактерії ефективно пригнічують ріст гарднерел, стафілококів, ешерихій, клебсієл і грибів [10]. Представництво біфідофлори у складі вагінального мікробіому значно поступається лактобацилам, однак під час вагітності і особливо у передпологовий період популяційний рівень біфідобактерій у піхвовому біоценозі різко зростає, що пов'язано з еволюційно сформованим захистом організму новонародженого від колонізації потенціальними патогенами [9].

Пропіоновокислі бактерії синтезують пропіонову і оцтову кислоту. Вони здійснюють антиоксидантну, антимутогенну, антиканцерогенну, імуностимулювальну та вітаміносинтезувальну дію [8, 9].

Усі сахаролітичні симбіонти стимулюють імунітет, синтезують метаболіти, які покращують трофіку епітелію піхви і його оновлення, сприяють вивільненню жіночої статевої сфери від мутагенів, канцерогенів, токсинів, оксидантів і шкідливих ферментів. За рахунок механізму молекулярної мімікрії адгезовані на епітелії індегентні бактерії можуть набувати в епітеліальних клітин рецептори, які комплементарні вірусним лігандам, внаслідок чого сорбують на своїй поверхні віруси [10, 11].

Вагінальний мікробіом структурно представлений приепітеліальними біоплівками, яким притаманна багатофункціональність. Компонентами біоплівки є бактеріальні мікроколонії та їхні метаболіти, імунні елементи, біополімерний матрикс [8].

Функція приепітеліальної біоплівки в основному захисна і забезпечується, у першу чергу, синергічною дією популяцій фізіологічної мікрофлори та імунної системи, яка стимулюється симбіотичними мікроорганізмами [8]. Важливим фактором захисту епітелію від колонізації «небажаною» флорою є його постійне оновлення. Серед мікроорганізмів, що утворюють біоплівку, багато «некультивованих» форм і клітин, які знаходяться у стані анабіозу, що забезпечує високу резистентність біоплівки до дії шкідливих факторів [10]. Секреторні імуноглобуліни біоплівки безпосередньо можуть зв'язувати патогенні мікроорганізми, які потрапляють на слизову оболонку піхви.

Матрикс вагінальної біоплівки представлений слизом, який виконує захисні функції, зв'язує клітини шкідливих мікроорганізмів, попереджає їхню адгезію на епітелій.

Особливо важливе те, що вагінальний мікробіом є динамічною системою і може змінюватися. На його склад впливають фізіологічний стан організму, фази менструального циклу, низка екзогенних чинників, а також вік жінки.

Так, у пубертатний період стресове навантаження, гормональна нестабільність у період становлення менструального циклу призводять до розвитку нетипової мікрофлори, часто асоційованої із захворюваннями.

Вікова гормональна та метаболічна перебудова у перименопаузальний період також створює передумови щодо морфологічних, функціональних, біохімічних змін у генітальному тракті. А саме – знижується концентрація глікогену у клітинах епітелію, створюються несприятливі умови для життєдіяльності глікогенспоживаючих бактерій, піхвове середовище стає нейтральним чи слаболужним. На тлі зниження загального рівня мікроорганізмів починає домінувати умовно-патогенна мікрофлора, кількість якої контролюється власними захисними механізмами організму жінки [29].

Фізіологічні зміни вагінального мікробіому спостерігаються і під час вагітності. Значне збільшення в епітелії піхви концентрації глікогену сприяє інтенсивному розвитку лактобацил та їхніх сахаролітичних симбіонтів, зокрема біфідобактерій. Передбачається, що бактерії, які знаходяться у піхві під час вагітності, мають властивості змінюватися, можливо, для створення найбільш сприятливого здорового середовища при народженні дитини.

У післяпологовий період, переважно у перші 4 тиж після пологів, захисні властивості вагінального мікробіому мінімальні. Це пов'язано, у першу чергу, зі зниженням рівня естрогенів, зменшення концентрації глікогену у клітинах епітелію. Як правило, у цей проміжок часу на тлі зниження рівня лактобацил збільшується концентрація у піхві бактероїдів, ешерихій, ентерококів тощо. Такі порушення створюють високий ризик розвитку післяпологових інфекційних ускладнень [2, 9].

Серйозною проблемою гінекології та акушерства є патологічні порушення вагінального мікробіому, етіологія яких може бути досить різноманітною. Позаяк стан вагінального мікробіому значною мірою пов'язаний з гормональним статусом жінки, при різних ендокринних захворюваннях змінюється і вагінальне середовище, розвивається патогенна мікрофлора.

Ураховуючи анатомічні особливості будови жіночого організму, порушення кишкового мікробіому обов'язково відбивається і на складі вагінальної мікрофлори.

Значний вплив на склад і функції вагінального мікробіому здійснюють і різноманітні екзогенні фактори, зокрема використання антибіотиків, імуномодуляторів, контрацептивів, цитостатиків тощо. Порушення гігієни, паління та інші шкідливі звички також можуть бути причиною стійких порушень вагінального мікробіоценозу [30, 34, 43].

Незважаючи на успіхи медицини та фармакології у галузі протимікробної терапії, основне місце у структурі акушерсько-гінекологічної захворюваності продовжує посідати інфекційна патологія. У репродуктивному віці порушення мікробіоценозу піхви діагностують досить часто. Так, вагініт діагностують у 48% жінок, бактеріальний вагіноз – у 17–19% пацієнток, з кандидозним вагінітом стикаються близько 90–95% усіх жінок різних вікових категорій. Хронічні запальні захворювання жіночої статевої сфери виявляють у дівчат віком до 10 років у 5–6% випадків, у 17 років цей показник становить 18–35%. На момент вступу в активний репродуктивний період у кожної третьої дівчини є відхилення з боку репродуктивної системи, зокрема інфекційного генезу.

Проблема лікування запальних захворювань, підбір антибактеріальної терапії залишається одним із найскладніших питань клінічної медицини. У зв'язку з тим, що етіологія практично всіх інфекційних захворювань жіночої репродуктивної системи характеризується наявністю змішаної флори, хворим призначають антибіотики широкого спектра дії, що є фактором ризику серйозних пошкоджень мікробіому. Також це може призвести до формування мультирезистентних біоплівок умовно-патогенних мікроорганізмів, котрі все частіше залучаються до процесу розвитку інфекційно-запальної патології.

Усвідомлення важливості мікробіому у формуванні і підтриманні жіночого репродуктивного здоров'я значною мірою визначило підвищений інтерес до питань збереження і відновлення мікробної екології жінки. У зв'язку з цим у сучасних умовах багато вчених пропонують використання комплексного підходу до лікування хворих, націленого не тільки на знешкодження збудника захворювання, але й на відновлення порушеного мікробіому [7, 8, 12].

У питаннях відновлення і підтримання мікробіому в останні роки великі надії покладають на пробіотики [7, 8, 12]. Доцільність використання пробіотиків у лікуванні інфекцій урогенітального тракту була обґрунтована ще у 70-х роках минулого століття канадським урологом A.W. Bruce [18, 19, 42].

Більша частина гінекологічних пробіотиків містить лактобацили, що зумовлено їхнім переважаючим представництвом у складі вагінального мікробіому. Пробіотичні лактобацили можуть впливати на вагінальний біоценоз шляхом відновлення його складу, а також завдяки модуляції імунних механізмів. Доведена здатність цих мікроорганізмів проникати крізь дисбіотичну біоплівку, руйнувати її за рахунок синтезу бактеріоцинів, жирних кислот, перекису водню та інших біологічно активних метаболітів.

Установлено, що окремі види лактобацил справляють терапевтичний ефект при призначенні їх як перорально, так і вагінально [22, 23, 25, 28, 42].

Вагінальний біотоп жінки легко колонізується кишковою мікрофлорою, тому інтравагінальну пробіотикотерапію, на думку багатьох авторів, необхідно комбінувати з паралельним відновленням кишкового мікробіому [4]. Комплексний вплив на стан кишкової та вагінальної мікрофлори значно покращує результативність лікування та знижує частоту рецидивів захворювання [23].

Спроби довготривалої колонізації пробіотичними лактобацилами вагінального біотопу жінок з порушеним мікробіомом не привели до успіху [32]. Це пов'язано з тим, що будь-який екзогенний штам не може надовго прижитися у мікробному середовищі, яке є індивідуальним для кожної людини.

Одним із проблемних питань застосування пробіотиків у комплексному лікуванні пацієнток з інфекційною урогенітальною патологією є чутливість більшої частини пробіотичних штамів до антибіотиків. У зв'язку з цим пробіотичне лікування у низці випадків рекомендується проводити після курсу вживання протимікробних препаратів.

Пробіотичне лікування також необхідне статевому партнеру пацієнтки, оскільки обмін мікрофлорою між ними неминучий. Більшість лактобацилярних пробіотиків, які рекомендуються для акушерсько-гінекологічної практики, під час місцевого використання активізують ріст дріжджоподібних грибів та підвищують ризики розвитку мікозів. Саме тому для успішного лікування вагінального мікозу потрібен ретельний відбір та використання у складі пробіотиків штамів лактобацил та інших фізіологічних бактерій, яким притаманна антимікотична активність.

За останні роки завдяки багаточисельним дослідженням вдалося досягнути значного прогресу у розробленні принципово нових пробіотиків, ефективність яких переконливо доведена клінікою.

Беручи до уваги особливе значення у сучасних умовах питання безпеки пробіотиків, відбір симбіотичних бактерій проводять з особливою виваженістю. Пошук перспективних

мікроорганізмів має бути обмежений видами, які характеризуються доказаною безпекою для здоров'я людини: це представники родів Lactobacillus та Bifidobacterium. Ці бактерії не здатні при довготривалому використанні пошкоджувати індивідуальну мікробіоту пацієнта, але створюють умови для її активного відновлення. Саме ці бактерії і складають сучасну пробіотичну систему препарату Флоріка. Один вагінальний супозиторій Флоріки містить не менш ніж 5×10^7 молочнокислих бактерій (Lactobacillus acidophilus та Bifidobacterium).

Мікроорганізми в означеній вище пробіотичній системі представлені спеціально обробленою масою живих молочнокислих бактерій в оптимальній кількості для підтримання здорового балансу мікрофлори жіночої статевої сфери та попередження розмноження шкідливих бактерій на слизовій оболонці піхви. Живі мікробні клітини молочнокислих бактерій мають високу антагоністичну активність щодо патогенних і умовно-патогенних мікробів, включаючи шигели, ентеропатогенну кишкову паличку, стафілокок, протей тощо. Живильним середовищем для лакто- і біфідобактерій є лактоза, що дозволяє їм бути максимально ефективними. Аскорбінова кислота у складі пробіотичної системи нормалізує вагінальну кислотність, що створює оптимальні умови для життєздатності лакто- і біфідофлори. Фолієва кислота є важливим компонентом росту корисної мікрофлори.

Безсумнівною перевагою пробіотичної системи Флоріка є її бікомпонентність, що значно розширює можливості використання препарату. Обмеження складу пробіотика одним штамом мікроорганізмів не дозволяє сконцентрувати у ньому весь біологічний потенціал, необхідний для підтримання і відновлення поліскладового вагінального мікробіому. Пріоритетність пробіотика Флоріка пов'язана також з тим, що молочнокислі і біфідобактерії представлені живою культурою. У багатьох вчених викликає сумнів ефективність ліофілізованої форми пробіотиків, особливо у разі місцевого застосування [10]. Відомо, що ліофілізована мікрофлора достатньо тривало відновлює свою активність. Очевидно, що введення ліофілізованого пробіотика у піхву, у якій міститься велика кількість активних клітин вагінальної мікробіоти і її протимікробних метаболітів, буде супроводжуватися інтенсивною загибеллю пробіотичних бактерій і різким зниженням їхньої концентрації ще до початку відновлення життєздатності.

Пробіотик Флоріка з успіхом використовується у гінекологічній практиці. Відповідно до клінічних досліджень означена вище пробіотична система сприяє швидкому відновленню урогенітального мікробіому та прискоренню регресії клінічних проявів захворювання. Застосування вагінальної форми пробіотика Флоріка для підтримки нормального балансу мікробіоти піхви і попередження розвитку дисбіотичних процесів дозволяє знизити частоту рецидивування, зокрема бактеріального вагінозу, у 2,9 разу. Завдяки вагінальній формі введення препарату відзначається більш швидка його дія і настання ефекту (порівняно з пероральними формами), знижує також потреба у додатковій консультації та обстеженні у гастроентеролога [2, 3, 26].

Оскільки стан вагінального мікробіму значною мірою пов'язаний з гормональним статусом жінки, при ендокринних порушеннях створюються умови для розвитку нетипової мікрофлори, часто асоційованої із захворюваннями. Тому саме профілактичне призначення пробіотика Флоріка сприяє попередженню розвитку тяжких дисбіотичних порушень при різноманітних ендокринних захворюваннях. У разі зниження резистентності організму у різні періоди життя жінки, які залежать не тільки від гормональних, а й метаболічних змін, не виключено виникнення глибоких мікроекологічних порушень генітального тракту, які є причиною достатньо серйозних вторинних процесів в організмі, що також потребує призначення профілактичної пробіотичної терапії.

Особливого значення завдяки вмісту біфідобактерій набуває використання пробіотичної системи Флоріка під час вагітності. Безумовно, лікування та профілактика захворювань пробіотиками на основі фізіологічної мікрофлори є найбільш безпечним методом підтримання біоценозу вагітної і захисту плода від інфікування шкідливою мікрофлорою. Своєчасне виявлення вагітних із групи ризику і проведення курсу профілактичної чи лікувальної пробіотичної терапії має велике значення для попередження побічних ефектів дисбіотичних порушень, що, у свою чергу, приводить до зниження частоти ускладнень вагітності та у період новонародженості [1, 2, 6, 17, 20, 27, 33, 40].

Наявність у складі Флоріки біфідобактерій з їхньою антигрибковою дією дозволяє також з успіхом уникнути вагінальних мікозів, які часто розвиваються при використанні пробіотиків, що містять лише штами лактобацил, які в аеробних умовах здатні вступати у симбіоз з грибами [17, 22, 27].

Пробіотик Флоріка містить речовини, що сприяють формуванню, підтриманню і відновленню здорового мікробіому на різних етапах життя жінки. Пробіотична терапія набуває великого значення у клімактеричний період, коли у зв'язку зі зростаючим дефіцитом естрогенів та розвитком вікових атрофічних змін слизової оболонки урогенітального тракту відбуваються неминучі порушення мікробіому [24, 29].

Пробіотики, на думку багатьох вчених, повинні стати обов'язковим компонентом лікування інфекційних ускладнень у підлітків, схем підготовки до зачаття, профілактики ускладнень вагітності та пологів, а також реабілітації після внутрішньолікарняного інфікування, перенесених гнійно-септичних процесів та іншої патології, асоційованої з мікроекологічними порушеннями [3, 5, 8, 9].

Сьогодні прогрес у галузі вивчення вагінального мікробіому і розуміння важливості ролі симбіотичної мікрофлори у підтриманні здоров'я жінки створив всі передумови для більш активного впровадження сучасних пробіотиків як засобів збереження репродуктивного здоров'я нації.

Современная пробиотическая система Флорика: возможности использования в акушерстве и гинекологии (Обзорная статья)

Е.В. Кравченко

В статье представлена характеристика нормального вагинального микробиома, рассмотрена его структура и функции, показаны селективные преимущества вагинальных лактобактерий и их симбионтов. Убедительно доказано, что вагинальный микробиом представляет собой динамическую систему, на которую влияют физиологическое состояние организма, экзогенные факторы, а также возраст женщины. Раскрыты и патогенетически обоснованы изменения вагинального микробиома в период пубертата, во время беременности, в послеродовой период, в перименопаузе, а также при воспалительных и эндокринных заболеваниях женской половой сферы.

Обоснована необходимость использования пробиотиков с целью коррекции и восстановления нормального биоценоза влагалища. Рассмотрены требования к пробиотикотерапии. Указаны преимущества и недостатки их использования. Подробно описаны пробиотическая система Флорика, ее состав, обозначены преимущества и приоритетность данного препарата при использовании в акушерско-гинекологической практике.

Ключевые слова: *пробиотик Флорика, вагинальный микробиом, использование в акушерстве и гинекологии.*

STADA

ФЛОРІКА

Флоріка – інтимна чистота, свіжість, бажаність…

Унікальна вагінальна пробіотична система, для лікування вагінітів та бактеріального вагінозу

Інформація у цьому матеріалі призначена для фахівців охорони здоров`я.
Флоріка, вагінальні супозиторії. Один супозиторій містить не менше 5x107 молочнокислих бактерій (Lactobacillus acidophilus та Bifidobacterium), лактозу, аскорбінову кислоту, фолієву кислоту, твердий жир. Профілактично-гігієнічний засіб для застосування у гінекології.
При застосуванні можливі алергічні реакції.
ТУ У 21.2-22676945-005:2017. Виробник: ПАТ «Лекхім-Харків».
Більш повна інформація міститься у Інструкції для застосування. Зберігати у місцях, що недоступні дітям.

Modern probiotic system Florica: the possibility of using in obstetrics and gynecology (Review article)

O.V. Kravchenko

The article describes the characteristics of a normal vaginal microbiome, describes the structure and functions, shows the selective advantages of vaginal lactobacilli and their symbionts. It has been convincingly proven that vaginal microbiome is a dynamic system that is influenced by the physiological conditions of the body, exogenous factors, as well as the age of the woman. Pathogenetically substantiated changes in the vaginal microbiome in puberty, during pregnancy, in the postpartum period, in perimenopause, as well as in inflammatory and endocrine diseases of the female genitalia are also disclosed.

The necessity of using probiotics to correct and restore the normal vaginal biocenosis is substantiated. The requirements for probiotic therapy have been clarified. The advantages and disadvantages of their use are given. The probiotic system Florica is described in detail, its composition, the indicated advantages and the priority of this drug when used in obstetric-gynecological practice are considered.

Key words: *Florica probiotic, vaginal microbial, use in obstetrics and gynecology.*

Сведения об авторе

Кравченко Елена Викторовна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ВДНЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», 58002, г. Черновцы, Театральная площадь, 2; тел.: (03722) 4-44-01. *E-mail: akusherstvo2@bsmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0001-8085-8637

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз / А.С. Анкирская // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 3. – С. 10–13.

2. Кира Е.Ф. Пробиотики в гинекологической практике / Е.Ф. Кира // Журнал РОАГ. – 2008. – № 3. – С. 6–11.

3. Пирогова В.І. Клінічна ефективність корекції стану мікробіоти піхви у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я і післяпологовими ускладненнями в анамнезі / В.І. Пирогова, Ю.Р. Фейта, С.О. Шурпяк // Здоровье женщины. – 2018. – № 5 (131). – С. 36–39.

4. Плотко Е.Э. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: что есть норма? / Е.Э. Плотко, А.Е. Донников, Е.С. Ворошилина, Л.В. Хаютин, Л.В. Тумбинская // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 66–70.

5. Савицкая К.И. Нормальная микрофлора генитального тракта здоровых женщин репродуктивного возраста / К.И. Савицкая, А.А. Воробьев, В.А. Молочков, Н.В. Зур // Вестн. Рос. АМН. – 2003. – № 9. – С. 48–52.

6. Тутченко Л.І. Особливості формування системи мікробіоценозу у новонароджених і немовлят та шляхи його оптимізації / Л.І. Тутченко, В.Д. Отт, Т.Л. Марушко та ін. // Журн. практичного лікаря. – 2001. – № 5. – С. 24–30.

7. Широбоков В.П. Новые стратегии в области создания и клинического использования пробиотиков / В.П. Широбоков, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Вісник фармакології та фармації. – 2010. – № 2. – С. 18–30.

8. Янковски Д.С., Дымент Г.С. Микрофлора и здоровье человека. – К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2008. – 552 с.

9. Янковский Д.С. Улучшение репродуктивного здоровья женщины путем оптимизации микроэкологии пищеварительного и урогенитального тракта / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Репродукт. здоровье женщины. – 2007. – № 3. – С. 148–154.

10. Янковский Д.С. Использование пробиотиков с целью улучшения репродуктивного здоровья женщины / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Здоровье женщины. – 2008. – № 2 (34). – С. 161–170.

11. Янковский Д.С., Широбоков В.П., Дымент Г.С. Интегральная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека. – К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2011. – 169 с.

12. Янковский Д.С. Микробиом человека и современные методы его оздоровления / Д.С. Янковский, В.П. Широбоков, А.П. Волосовец, Р.А. Моисеенко, Г.С. Дымент // Журн. НАМНУ. – 2014. – Т.19 (№4). – С. 411-420

13. Anderson B.L. Subtle perturbations of genital microflora alter mucosal immunity among low-risk pregnant women / Anderson B.L., Cu-Uvin S., Raker C.A. [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2011. – №5 (Vol. 90). – P. 510.

14. Anukam K.C. 16S rRNA gene sequence and phylogenetic tree of Lactobacillus species from the vagina of healthy Nigerian women / Anukam K.C., Osazuwa E.O., Ahonkhai I., Reid G. // African Journal of Biotechnology. – 2005. – №4(11). – P.1222–1227.

15. Anukam K. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial / Anukam K., Osazuwa E., Ahonkhai I., Ngwu M., Osemene G., Bruce A.W. // Microb Infect . – 2006. – №8. – P. 1450–1454.

16. Aroutcheva A. Defense factors of vaginal lactobacilli / Aroutcheva A., Gariti D., Simon M., Shott S., Far, J., Simoes J.A. // Am J Obstet Gynecol . – 2001. – №185. – P. 375–379.

17. Barrons R. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review / Barrons R., Tassone D. // Clin Ther. – 2008. – № 30(3). – P.453-468.

18. Bodean O. Probiotics a helpful additional therapy for bacterial vaginosis / Bodean O., Munteanu O., Cirstoiu C. [et al.] // J Med Life. – 2013. – №4 (Vol. 6). – P. 434–436.

19. Bruce A.W. Intravaginal instillation of lactobacilli for prevention of recurrent urinary tract infections / Bruce A.W., Reid G. // Can J Microbiol . – 1988. – №34. – P. 339–343.

20. Burton J.P. Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation / Burton J.P., Cadieux P.A., Reid G. // Appl Environ Microbiol. – 2003. – №69. – P. 97–101.

21. Cadieux P. Lactobacillus strains and vaginal ecology / Cadieux P., Burton J.C., Gardiner I. // JAMA. – 2002. – №287. – P. 1940–2041.

22. Colodner R. Vaginal colonization by orally administered Lactobacillus rhamnosus GG / Colodner R., Edelstein H., Chazan B., Raz R. // Isr Med Assoc J . – 2003. – № 5. – P. 767–769.

23. Delia A.Effectiveness of oral administration of Lactobacillus paracasei subsp. paracasei F19 in association with vaginal suppositories of Lactobacillus acidophilus in the treatment of vaginosis and in the prevention of recurrent vaginitis / Delia A., Morgante G., Rago G., Musacchio M.C., Petraglia F., De Leo V. // Minerva Ginecol. – 2006. – №58. – P. 227–231.

24. Donders G.G. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis / Donders G.G., Vereecken A., Bosmans E. [et al.] // BJOG. – 2002. – № 1(Vol. 109). – P. 34–43.

25. Dover S.E. Natural antimicrobials and their role in vaginal health: A short review / Dover S.E., Aroutcheva A.A., Faro S., Chikindas M.L. // Int J Probiotics Prebiotics. – 2008. – №3. – P. 219–230.

26. Ehrstr m S. Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis / Ehrström S., Daroczy K., Rylander E., Samuelsson C.[et al.] // Microbes Infect . – 2010. – №12. – P. 691–699.

27. Eriksson K.L. A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with vaginal: clindamycin ovules / Eriksson K.L., Carlsson B., Forsum U. [et al]. // Acta Derm Venereol. – 2005. – №1(Vol. 85). – P. 42–46.

28. Falagas M.E. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies / Falagas M.E., Betsi G.I., Tokas T., Athanasiou S. // Drugs. – 2006. – № 66(9). – P. 1253–1261.

29. Farage M. Lifetime changes in the vulva and vagina / Farage M., Maibach H. // Arch Gynecol Obstet. – 2006. – №273. – P. 195–202.

30. Farage M. Do panty liners promote vulvovaginal candidiasis or urinary tract infections? A review of the scientific evidence / Farage M., Bramante M., Otaka Y., Sobel J. // Eur J Obstet Gynecol Reproduct Biol . – 2007. – № 132. – P. 8–19.

31. Fredricks D.N. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis / Fredricks D.N., Fiedler T.L., Marrazzo J.M. // N Engl J Med. – 2005. – № 353. – P. 1899–1911.

32. Hillier S. The complexity of microbial diversity in bacterial vaginosis / Hillier S. // N Eng J Med. – 2005. – №353. – P. 1886–1887.

33. Homayouni A.. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review / Homayouni A., Bastani P., Ziyadi S. [et al.] // J Low Genit Tract Dis. – 2014. – №18(1). –P. 79–86.

34. Klebanoff M.A. Personal hygienic behaviors and bacterial vaginosis / Klebanoff M.A., Nansel T.R., Brotman R.M., Zhang J.[et al.] // Sex Transm Dis. – 2010. – №37. – P. 94–99.

35. Krauss-Silva L. Randomized controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm

delivery associated with intrauterine infection: study protocol / Krauss-Silva L., Moreira M.E., Alves M.B. [et al.] // Reproductive health. – 2010. – № 7. – P. 14.
36. Lamont R.F. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques / Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A., Hassan S.S. [et al.] // BJOG. – 2011. № 118(5). – P. 533.
37. Lepargneur J.P. Protective role of the Doderlein flora / Lepargneur J.P., Rousseau V. // J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). – 2002. – №31. – P. 485–494.
38. Linhares I.M. New findings about vaginal bacterial flora / Linhares I.M., Giraldo P.C., Baracat E.C. // Revista da Associacao Medica Brasileira. – 2010. – №3 (Vol. 56). – P. 370–374.
39. Matu M.N. In vitro inhibitory activity of human vaginal lactobacilli against pathogenic bacteria associated with bacterial vaginosis in Kenyan women / Matu M.N., Orinda G.O., Njagi E.N., Cohen C.R., Bukusi E.A. // Anaerobe. – 2010. – №16. – P. 210–215.
40. Miller L. Randomised treatment trial of bacterial vaginosis to prevent post-abortion complication / Miller L., Thomas K., Hughes J.P. // BJOG. 2004. – №9 (Vol.11). – P. 982–988.
41. Neeser J.R. Lactobacillus johnsonii La 1 shares carbohydrate-binding specificities with several enteropathogenic bacteria / Neeser J.R., Granato D., Rouvet M., Servin A. [et al.] // Glycobiology. – 2000. – №10. – P. 1193–1199.
42. Reid G. Oral probiotics can resolve urogenital infection / Reid G., Bruce A.W., Fraser N. // FEMS Immunol Med Microbiol. – 2001. – № 30. – P. 49–52.
43. Ryckman K.K. Predicting risk of bacterial vaginosis: The role of race, smoking and corticotropin-releasing hormone-related genes / Ryckman K.K., Simhan H.N., Krohn M.A., Williams S.M. // Mol Hum Reprod. – 2009. – №15. – P. 131–137.
44. Stoyancheva G. Molecular identification of vaginal lactobacilli isolated from Bulgarian women / Stoyancheva G., Danova S., Boudakov I.Y. // Antonie Van Leeuwenhoek. – 2006. – №90. – P. 201–210.
45. Wilks M. Identification and H2O2 production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with outcome / Wilks M., Wiggins R., Whiley A. // J Clin Microbiol. – 2004. – № 42. – P. 13–17.
46. Yamamoto T. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women / Yamamoto T., Zhou X., Williams C.J., Hochwalt A., Forney L.J. // J Pediatr Adolesc Gynecol. – 2009. – № 22. – P. 11–18.
47. Zhou X. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods / Zhou X., Bent S.J., Schneider M.G., Davis C.C., Islam M.R., Forney L.J. // Microbiology. – 2004. – № 150. – P. 2565–2573.

Статья поступила в редакцию 17.12.2018

УДК 618.3-06-039.11:616.33-002.2: 612.621.31

Гормональний профіль у вагітних з хронічними гастритами на тлі ранніх гестаційних ускладнень

Н.М. Жеребак, О.П. Гнатко
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Мета дослідження: **визначення гормонального профілю (прогестерон, естрадіол, хоріонічний гонадотропін – ХГЛ) у вагітних з хронічними гастритами на тлі ранніх гестаційних ускладнень (блювання вагітних, загроза переривання вагітності).**

Матеріали та методи. **Обстежено 120 вагітних репродуктивного віку з ранніми гестаційними ускладненнями (блювання вагітних, загроза переривання), які увійшли до двох груп: 1-а група – 58 (48,3%) пацієнток з хронічними гастритами та 2-а група – 62 (51,7%) вагітні без гастритів у терміни 8–12 тиж гестації. Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, у пацієнток визначали рівні прогестерону, естрадіолу і ХГЛ у сироватці крові імуноферментним методом. Статистичний аналіз результатів проводили у пакеті MedStat (Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г., 2004–2017 рр.). Кількісні ознаки представлені медіанним значенням показника, значенням першого та третього квартилів, також середнім значенням та його 95% вірогідним інтервалом (95% ВІ). Для порівняння між групами використано критерій Манна–Уїтні. Критичний рівень значущості прийнятий рівним 0,05.**

Результати. **Найбільший відсоток (34,4%) обстежених 1-ї групи становили жінки більш старшої вікової градації (31–35 років), серед жінок 2-ї групи частіше фіксували вагітних активного репродуктивного віку (26–30 років). Порушення менструальної функції різного характеру мали 19 (32,8%) пацієнток 1-ї групи і 26 (41,9%) – 2-ї групи. Найчастіше діагностували такі форми, як Hyperemesis gravidarum (по 29% у 1-й і 2-й групах), і загрозу переривання вагітності (у 1-й групі – 60,3%, у 2-й групі – 51,6%). У групі вагітних з гастритами середній рівень естрадіолу становив 304,1 (190,6–488,9) пг/мл і був нижче, ніж у жінок 2-ї групи, де відповідно середній рівень гормону становив 424,8 (231,6–1081,9) пг/мл. Середній рівень прогестерону у вагітних з гастритами становив 15,4 (5,6–29,4) пг/мл і був нижче, ніж у пацієнток без гастритів, – 20,6 (8,9–39,8) пг/мл. У вагітних з гастритами середній рівень ХГЛ становив 4637,9 (1732–19 600) mIU/ml, а у вагітних без гастритів відповідно 16 611,7 (3500,2–19 600) mIU/ml; значущої різниці не виявлено.**

Заключення. **Отримані дані свідчать, що у вагітних з хронічними гастритами гормональний профіль характеризується значущими змінами рівня естрадіолу, який відіграє певну роль у розвитку ранніх гестаційних ускладнень.**

Ключові слова*: вагітність, хронічний гастрит, естрадіол, прогестерон, хоріонічний гонадотропін, гестаційні ускладнення.*

Найважливішим періодом вагітності є I триместр, у якому відбувається закладання і формування усіх органів і систем дитини. Проте саме цей період вагітності часто ускладнюється ранніми гестозами, які проявляються розладом функцій травного тракту. Травні рефлекси пов'язані з вегетативними центрами діенцефальної зони. Аферентні сигнали, що надходять до даної ділянки з периферії, можуть мати негативний характер (або через зміни у рецепторах матки, або у провідних шляхах), можливі зміни у самих центрах діенцефальної зони, що може призвести до характерних змін у відповіді еферентних імпульсів. У разі порушення чутливості системи швидко настає зміна рефлекторної реакції, порушення травних функцій: втрата апетиту, нудота, слиновиділення (салівація), блювання. Провідну роль у виникненні раннього гестозу відіграють нейроендокринні і обмінні порушення. У зв'язку з цим під час прогресуючого захворювання поступово розвиваються зміни водно-сольового, вуглеводного і жирового, а потім і білкового метаболізму на тлі наростаючого виснаження і зниження маси тіла. Порушення гормонального стану може спричинити патологічні рефлекторні реакції. Під час блювання вагітних відзначають тимчасовий збіг з початком блювання та піком вмісту хоріонічного гонадотропіну, нерідко фіксують зниження кортикостероїдної функції надниркових залоз [1, 2].

Під час вагітності найчастіше спостерігаються розлади травного тракту. Ранній період вагітності здійснює значний вплив на скорочення м'язів травного тракту, шлункову секрецію, всмоктування. Моторна дисфункція зумовлює розвиток таких симптомів, як печія, нудота, блювання, закреп. У деяких дослідженнях встановлено, що зміни у моториці пов'язані з підвищеним рівнем циркулюючих жіночих статевих гормонів, особливо прогестерону [3, 4].

Нудота і блювання часто спостерігаються на ранніх строках вагітності [5, 6] і, як правило, проходять у 50–91% вагітних у I триместрі – зазвичай це 6–8 тиж. Патофізіологія цього стану є неоднозначною і пов'язана з коливанням рівнів гормонів, кишково-шлунковими порушеннями, гіперсалівацією, смаковими порушеннями, закрепом [6, 7, 8], зміною моторики, психофізіологічних, секреторних факторів [4, 8]. Інші причини нудоти під час ранньої вагітності включають інфекцію сечових шляхів, гастроентерії, виразкову хворобу, панкреатит, захворювання жовчних шляхів, гепатит, апендицит, недостатність надниркових залоз і підвищення внутрішньочеревного тиску [4].

У системі органів травлення у I триместрі вагітності відбувається зниження тонусу гладком'язових тканин внутрішніх органів на тлі дії гормонів гестації [4] та зсуву органів дном матки уверх [8]. Крім цього, зменшується швидкість проходження їжі по кишечнику і прямій кишці внаслідок уповільнення кровотоку у воротній і порожнистій венах і повнокров'я гемороїдальних вен [37, 31]. Підвищується всмоктування рідини із товстої кишки у результаті зниження чутливості хеморецепторів кишечнику до серотоніну, гістаміну [6], прогестерону [3, 8].

Травний тракт бере участь у регуляції водно-електролітного обміну і детоксикації, концентрації магнію, заліза, натрію і кальцію. При скороченні водного раціону, відсутності у раціоні осмотично активних речовин і рослинної клітковини параметри закрепу і дефекації змінюються. Гормони гестації у більшості випадків порушують мікробну рівновагу біоценозів всіх слизових оболонок вагітної. У гортані і кишечнику розвивається тенденція до нестачі бактеріального росту, розвитку кислої і бактеріальної дисперсії [4, 8].

Одною з найбільш поширених хвороб травного тракту, які розвиваються під час I триместра вагітності і можуть закінчитись при народженні дитини [9], є гастроезофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). Під цим терміном розуміються хронічні рецидивні захворювання, причиною розвитку яких є патологічний «закид» вмісту шлунка у стравохід [7].

Розподіл вагітних за віковою градацією

Вік вагітних, роки	Група вагітних			
	1-а, n=58		2-а, n=62	
	Абс. число	%	Абс. число	%
19–25	11	18,9	11	17,7
26–30	14	24,1	21	33,8
31–35	20	34,4	19	30,6
>35	13	22,4	11	17,7

Печія і кислий рефлюкс, які спостерігаються у 80% вагітних, спричинюють блювання і нудоту, які можуть ускладнюватися під час ГЕРХ [10].

Печія є поширеним симптомом, що проявляється у 45–80% випадків [8]. Поява печії під час вагітності є багатофакторною, але один із них – це зниження тиску у нижньому сфінктері стравоходу під дією статевих гормонів.

Протягом вагітності концентрація соляної кислоти у шлунку є неоднаковою і коливається весь період. З перших днів вагітності змінюється робота багатьох систем організму, виділяється велика кількість гормонів.

Відомо, що статеві гомони, такі, як естрогени, прогестерон, хоріонічний гонадотропін, здатні знижувати базальну та стимульовану шлункову секрецію кислоти (ШСК), як у тварин, так і у людини [11, 12], вірогідно пригнічуючи секреторну функцію парієтальних клітин шлунка. У вагітних спостерігається тенденція до зниження [3] і навіть відсутність вільної соляної кислоти у шлунковому соку. У 29 з 50 вагітних спостерігається відсутність соляної кислоти протягом I триместра. У 75% вагітних не виділяється нормальна кількість соляної кислоти за більш ніж половину періоду гестації. Одні автори зазначають зниження секреції у перші 30 тиж вагітності [13], інші – починаючи з 15-го тижня вагітності. Зниження ШСК пояснює полегшення симптомів виразкової хвороби, що не є рідкісним випадком [3, 12]. Естроген має противиразкову активність, а естроген і прогестерон послаблюють гострі ураження шлунка, індуковані ацетилсаліциловою кислотою та індометацином. Вагітні з високим рівнем естрогену і жінки, які застосовують контрацептиви (естроген/прогестерон), значно рідше страждають на виразку шлунка [12]. Секреція пепсину також знижується, це, ймовірно, вторинний прояв щодо зниження ШСК. Дослідження встановили, що шлунковий тон і моторика явно зменшуються під час вагітності [3].

Хоча остаточно патогенез блювання та надмірного блювання невідомий, визнається, що гестаційне блювання виникає внаслідок різних метаболічних та ендокринних факторів, багато з яких є плацентарного походження. Найбільш дієвим фактором є хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ).

Прогестерон у комбінації з естрогеном також може відігравати роль у НВП. Прогестерон знижує скорочувальну здатність гладком'язових тканин і може впливати на вивільнення шлунка і призвести до посилення нудоти та блювання.

Отже, питання про роль статевих та плацентарних факторів у розвитку ранніх гестаційних ускладнень у вагітних з гастритами потребує подальшого вивчення.

Мета дослідження: визначення гормонального профілю (прогестерон, естрадіол, ХГЛ) у вагітних з хронічними гастритами на тлі ранніх гестаційних ускладнень (блювання вагітних, загроза переривання вагітності).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 120 вагітних репродуктивного віку у терміни 8–12 тиж гестації з ранніми гестаційними ускладненнями (блювання вагітних, загроза переривання), яких було розподілено на дві групи:

- 1-а група – 58 (48,3%) пацієнток з хронічними гастритами,
- 2-а група – 62 (51,7%) вагітні без гастритів.

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, у пацієнток визначали рівні прогестерону, естрадіолу і ХГЛ у сироватці крові імуноферментним методом.

Статистичний аналіз результатів проводили у пакеті MedStat (Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г., 2004–2017 рр.). Для представлення кількісних ознак на малюнках надано медіанне значення показника, значення першого та третього квартилів, вказане також середнє значення та його 95% вірогідний інтервал (95% BI), для порівняння між групами використано критерій Манна–Уїтні. Критичний рівень значущості прийнятий рівним 0,05.

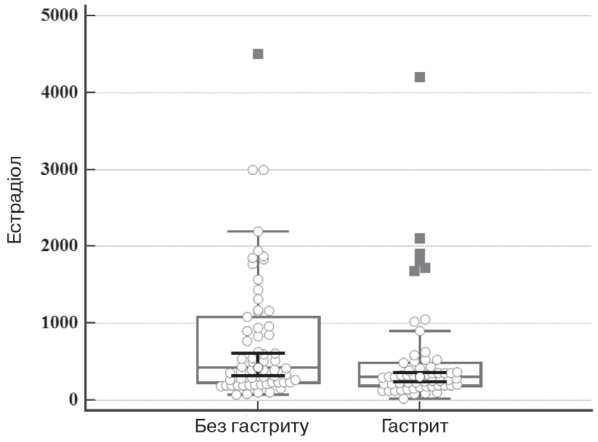
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі обстежені вагітні були репродуктивного віку. Оцінюючи склад пацієнток за віковим розподілом (таблиця), слід відзначити, що найбільший відсоток (34,4%) обстежених 1-ї групи становили жінки більш старшої вікової градації (31–35 років), серед жінок 2-ї групи найчастіше фіксували вагітних активного репродуктивного віку (26–30 років). Тобто, поєднання хронічних гастритів і ранніх гестаційних ускладнень спостерігалось частіше у жінок більш пізнього репродуктивного віку.

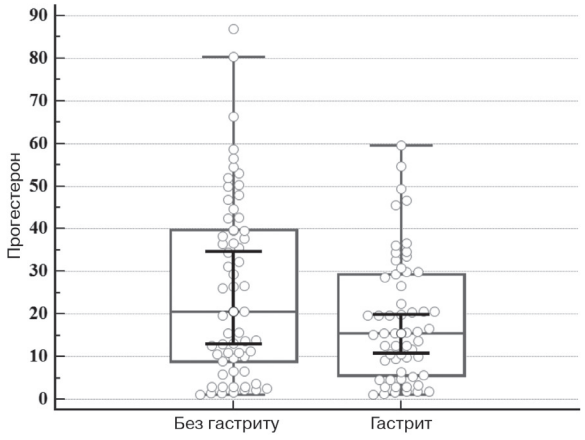
Аналіз менструальної функції засвідчив, що суттєвої різниці у віці настання менархе у вагітних усіх груп не було (1-а група – 12,8±1,2 року, 2-а група – 12,6±1,1 року). Порушення менструальної функції різного характеру мали 19 (32,8%) пацієнток 1-ї групи і 26 (41,9%) – 2-ї групи. Основними формами порушень були гіпоменструальний синдром (1-а група – 26,3%, 2-а група – 30,8%) та аномальні маткові кровотечі (1-а група – 57,9%, 2-а група – 46,2%).

Аналізуючи частоту ускладнень у групах, слід зазначити, що найчастіше фіксували такі форми, як Hyperemesis gravidarum (по 29,% у 1-й та 2-й групах), і загрозу переривання вагітності (у 1-й групі – 60,3%, у 2-й групі – 51,6%).

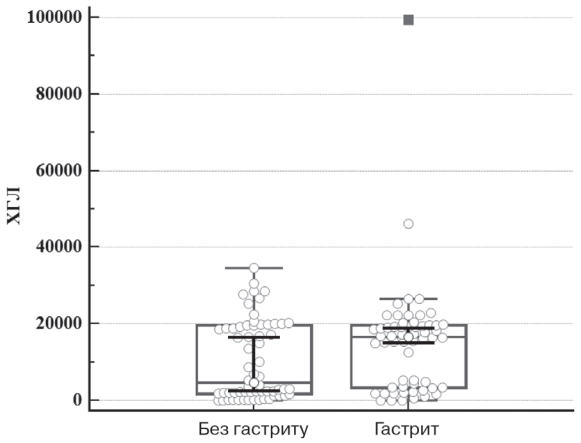
Порівнюючи результати дослідження гормонального профілю у вагітних обох груп, були встановлені певні відмінності.



Мал. 1. Середні значення естрадіолу (вказане медіанне значення, значення першого та третього квартилів, мінімальне та максимальне значення) у групах вагітних з ранніми гестаційними ускладненнями без та з гастритами



Мал. 2. Середні значення прогестерону (вказане медіанне значення, значення першого та третього квартилів, мінімальне та максимальне значення) у групах вагітних з ранніми гестаційними ускладненнями без та з гастритами



Мал. 3. Середні значення ХГЛ (вказане медіанне значення, значення першого та третього квартилів, мінімальне та максимальне значення) у групах вагітних з ранніми гестаційними ускладненнями без та з гастритами

Так, у групі вагітних з гастритами середній рівень естрадіолу становив 304,1 (190,6–488,9) пг/мл і був нижче, ніж у жінок 2-ї групи, де відповідно середній рівень гормону становив 424,8 (231,6–1081,9) пг/мл. Результати представлені на мал. 1.

Отже, рівні естрадіолу у вагітних з гастритами і ранніми гестаційними ускладненнями мають значущу різницю з групою порівняння – вагітними з ранніми гестаційними ускладненнями без гастритів.

Оцінюючи величини показників рівня прогестерону у жінок обох груп встановлено, що середній рівень гормону у вагітних з гастритами становив 15,4 (5,6–29,4) нг/мл і був нижче, ніж у пацієнток без гастритів, – 20,6 (8,9–39,8) нг/мл (мал. 2). За результатами дослідження рівнів прогестерону у жінок 1-ї та 2-ї груп не було встановлено значущої різниці. Це свідчило про те, що прояви ранніх гестаційних ускладнень у вагітних з гастритами не мають тісного зв'язку з рівнем даного гормону.

За результатами визначення рівня ХГЛ встановлено, що у вагітних з гастритами його середній рівень становив 4637,9 (1732–19 600) mIU/ml, а у вагітних без гастритів відповідно 16 611,7 (3500,2–19 600) mIU/ml. Отже, у вагітних 1-ї групи середні рівні даного показника були вищі, ніж у пацієнток 2-ї групи, але значущої різниці не виявлено (мал. 3).

Отже, отримані результати свідчать, що у вагітних з хронічними гастритами і без них спостерігаються різнопланові зміни гормонального профілю, які можуть відігравати роль у розвитку ранніх гестаційних ускладнень.

Тісний зв'язок з розвитком таких ранніх гестаційних ускладнень, як блювання вагітних та загроза переривання, встановлено для естрадіолу ($p<0,02$). Відсутність значущого зв'язку для прогестерону та хоріонічного гонадотропіну свідчить про наявність інших патогенетичних механізмів розвитку даних гестаційних ускладнень.

ВИСНОВКИ

Отримані дані свідчать, що у вагітних з гастритами гормональний профіль характеризується значущими змінами рівня естрадіолу, що відіграє певну роль у розвитку ранніх гестаційних ускладнень.

Гормональный профиль у беременных с хроническими гастритами на фоне ранних гестационных осложнений

Н.М. Жеребак, Е.П. Гнатко

Цель исследования: определение гормонального профиля (прогестерон, эстрадиол, хорионический гонадотропин – ХГЧ) у беременных с хроническими гастритами на фоне ранних гестационных осложнений (рвота беременных, угроза прерывания беременности).
Материалы и методы. Обследовано 120 беременных репродуктивного возраста с ранними гестационными осложнениями (рвота беременных, угроза прерывания, самопроизвольный выкидыш), которые вошли в две группы: 1-я группа – 58 (48,3%) пациенток с хроническими гастритами и 2-я группа – 62 (51,7%) беременные без гастритов в сроки 8–12 нед. Кроме общепринятого клинико-лабораторного обследования у пациенток определяли уровни прогестерона, эстрадиола и ХГЧ в сыворотке крови иммуноферментным методом. Статистический анализ результатов проводили в пакете MedStat (Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., 2004–2017 гг.). Количественные признаки представлены медианным значением показателя, значениями первого и третьего квартилей, а также средним значением и его 95% вероятным интервалом (95% ВИ); для сравнения групп использован критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости принят равным 0,05.
Результаты. Наибольший процент (34,4%) обследованных 1-й группы составляли женщины более старшей возрастной градации (31–35 лет), среди женщин 2-й группы чаще фиксировали беременных активного репродуктивного возраста (26–30лет). Нарушения менструальной функции различного характера имели 19 (32,8%) пациенток 1-й группы и 26 (41,9%) – 2-й группы. Чаще всего диагностировали такие формы, как Hyperemesis gravidarum (по 29% в 1-й и 2-й группах), и угрозу прерывания беременности (в 1-й группе – 60,3%, во 2-й группе – 51,6%). В группе беременных с гастритами средний уровень эстрадиола составил 304,1 (190,6–488,9) пг/мл и был ниже, чем у женщин 2-й группы, где соответственно средний уровень гормона составил 424,8 (231,6–1081,9) пг/мл. Средний уровень прогестерона у беременных с гастритами составил 15,4 (5,6–29,4) пг/ мл и был ниже, чем у пациенток без гастритов, – 20,6 (8,9–39,8) пг/мл. У беременных с гастритами средний уровень ХГЧ составил 4637,9 (1732–19 600) mIU / ml, а у беременных без гастритов соответственно 16 611,7 (3500,2–19 600) mIU/ml. Хотя у беременных 1-й группы средние уровни данного показателя были выше, чем у пациенток 2-й группы, значимой разницы определено не было.
Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что у беременных с хроническими гастритами гормональный профиль характеризуется значимыми изменениями уровня эстрадиола, который играет определенную роль в развитии ранних гестационных осложнений.

Ключевые слова: *беременность, хронический гастрит, эстрадиол, прогестерон, хорионический гонадотропин, гестационные осложнения.*

Hormonal profile in pregnant women with chronic gastritis accompanied with early gestation complications

N.M. Zherebak, O.P. Gnatko

The objective: To determine the hormonal profile (progesterone, estradiol, chorionic gonadotropin hCG) in pregnant women with chronic gastritis accompanied with early gestational complications (emesis gravidarum, threatened miscarriage).

Materials and methods. 120 pregnant women of reproductive age with early gestational complications (emesis gravidarum, threaten miscarriage, spontaneous abortion) were examined. They were divided into two groups: Group 1 included 58 (48,3%) patients with chronic gastritis and Group 2 included 62 (51,7%) pregnant women without gastritis at 8–14 weeks of gestation. In addition to the standard clinical and laboratory examination of patients, the levels of progesterone, estradiol and chorionic gonadotropin in the blood serum were determined by the ELISA method. Statistical analysis of the results was performed using MedStat package (Lyakh Yu.Ye., Guryanov V.G., 2004–2017). In order to represent the quantitative characteristics in the figures, the median value of the parameter, the values of the first and third quartiles were given, the mean value and its 95% confidence interval (95% CI) were also indicated, and Mann-Whitney test was used to compare between the groups. The critical level of significance is 0,05.

Results. The largest percentage (34,4%) of the examined patients of Group 1 were older women (31–35 years). Pregnant women of active reproductive age (26–30 years) were more common among women of Group 2. 19 (32,8%) patients of Group 1 and 26 (41,9%) patients of Group 2 had various menstrual disorders. The most common disorders included Hyperemesis gravidarum (29% in groups 1 and 2) and threatened miscarriage (60,3% in Group 1, 51,6% in Group 2). In the group of pregnant women with gastritis, the average level of estradiol was 304,1 (190,6–488,9) pg/ml and was lower than in women of Group 2, where the average level of this hormone was 424,8 (231,6–1081,9) pg/ml, respectively. The average level of progesterone in pregnant women with gastritis was 15,4 (5,6–29,4) pg/ml and was lower than in patients without gastritis 20,6 (8,9–39,8) pg/ml. In pregnant women with gastritis, the average level of hCG was 4637,9 (1732–19600) mIU/ml, and 16611,7 (3500,2–19 600) mIU/ml in pregnant women without gastritis, respectively. Although in pregnant women of Group 1, the average levels of this parameter were higher than in patients of Group 2, no significant difference was found.

Conclusion. The data obtained suggest that in pregnant women with chronic gastritis, the hormonal profile is characterized by significant changes in estradiol, which plays a certain role in the development of early gestational complications.

Key words: *pregnancy, chronic gastritis, estradiol, progesterone, chorionic gonadotropin, gestational complications.*

Сведения об авторах

Жеребак Надежда Михайловна – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 02125, г. Киев, ул. П. Запорожца, 26; тел.: (044) 512-93-18. E-mail: nazherebak@gmail.com

Гнатко Елена Петровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 02125, г. Киев, ул. П. Запорожца, 26; тел.: (044) 512-93-18. *E-mail: e_gnatko@ukr.net*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сидельникова В. М. Привычные потери беременности. — М. «Триада-Х», 2005. – 304 с.
2. Quartarone G. Gastroesophageal reflux in pregnancy: a systematic review on the benefit of raft forming agents // Minerva Ginecol. – 2013. – Vol. 65, № 5. – P. 541–549.
3. Coad J., Dunstall M. Anatomy and physiology for midwives // Elsevier. – 2011. – P. 11.
4. Richter J.E., Kahrilas P.J., Johanson J. [et all]. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 656–665.
5. Koch K.L., Frissora C.L. Nausea and vomiting during pregnancy. // Gastroenterol Clin North Am. – 2003. – Vol. 32. – № 1. – P. 34–39.
6. Richter J.E. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2003. – Vol. 32. – P. 235–261.
7. Ушкалова Е.А. Лечение гастроэзофагеального рефлюкса у беременных женщин // Гинекология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 89–90.
8. Бурков С.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у женщин в период беременности // Гинекология. – 2001. – Т. 6, № 5. – С. 12–15.
9. Ramya R.S. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy: a longitudinal study / R.S. Ramya, N. Jayanthi, P.C. Alexander [at all] // Tropical Gastroenterology. – July – September. 2014. – Vol. 35. – № 3. – P. 135–202.
10. Gill S.K., Maltepe C., Koren G. The effect of heartburn and acid reflux on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. // Gastroenterol. – 2009. – Vol. 23. – № 2. – P. 270–272.
11. Amure B.O., Omole A.A. Sex hormones and acid gastric secretion induced with carbachol, histamine, and gastrin // journal – 1969 2015. – Vol. 754.
12. Nashwa M.S. El-Tablawy, Omran M.M., Akef A. Khowailed [et all]. Effect of estrogen on basal, charbacol stimulated acid secretion and indomethacin induced ulcer in female albino rats // Med. J. Cairo Univ. – 2012. – Vol. 80. – № 1. – P. 533–544.
13. Goran A. Acute Abdomen During Pregnancy. / Springer. – 2014. – P. 584.

Статья поступила в редакцию 19.11.2018

УДК : 618.13:616.14-007.63-055.2-092-085-039.73-035

Шляхи оптимізації моніторингу хронічної та гострої гіпоксемії плода

В.І. Ошовський
Медичний центр ТОВ «Уніклініка», м. Київ
Національна медична академія імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті наведено аргументацію необхідності пошуку нових критеріїв контролю внутрішньоутробного стану плодів з групи високого перинатального ризику, а також обґрунтовано низку нових моніторингових параметрів.
Ключові слова: *гіпоксемія, ацидоз, плід, моніторинг.*

Внутрішньоутробна асфіксія плода залишається terra incognita і своєрідним викликом для науковців усього світу. Ще на початку XX сторіччя була висунута концепція Everest in Utero, яка мала на меті констатацію факту того, що плід, перебуваючи в утробі, навіть під час нормального гестаційного процесу знаходиться у стані «відносної гіпоксемії», котра, однак, не призводить до ураження плода, а радше є компенсаторною реакцією, що дозволяє зберігати гомеостаз та зменшувати потреби міокарда та мозкових структур у кисні під час несприятливих внутрішньоутробних подій. Дослідження останніх років засвідчили, що адекватний моніторинг стану плода є можливим, однак пошук оптимальних тригерів розродження триває. Незалежні ультразвукові та кардіотокографічні критерії залишаються недосконалими, тому все більше уваги приділяється комбінованим параметрам-індексам.

Одним із найперспективніших подібних критеріїв є цереброплацентарне співвідношення, що включає індекси пульсації кровотоку у середній мозковій артерії та артеріях пуповини плода. Його зменшення достовірно корелює з негативними наслідками для новонародженого, однак спроби рутинного розродження при перетині патологічних меж індексу не привели до покращання перинатальних результатів [1].

У даній статті представлені спроба аргументувати необхідність подальшого пошуку у даному напрямку та адекватна, на нашу думку, модель індексу для подальшого клінічного вивчення.

На першому етапі проведено огляд літератури з метою спроби пояснення патогенезу внутрішньоутробної асфіксії.

Хімічні та фізіологічні параметри, що пов'язані з гіпоксемією

Гіпоксемія – стан зменшеного напруження кисню та подальшого анаеробного метаболізму переважно у периферійних тканинах. Під час асфіксії гіпоксія та анаеробний метаболізм поширюються на центральні органи, такі, як серце, головний мозок та надниркові залози, що потенційно призводить до метаболічного ацидозу [2, 3]. Ішемія також є важливим незалежним процесом у цьому контексті. Вона виникає через дефіцит кисню внаслідок зниженого кровообігу і гіпоперфузії органа або тканини та може відбуватися одночасно з гіпоксемією.

Коли тканина зазнає впливу зниженого рівня кисню, вона втрачає здатність до ефективного окисного фосфорилювання. Як наслідок, клітини переходять від аеробного до анаеробного метаболізму. Це призводить до енергонеефективного стану з виснаженням резервів аденозин-3-фосфату (АТФ), накопиченням молочної кислоти, іонів водню (тобто ацидозу) та зниженням клітинних функцій [4, 5, 6, 7]. АТФ-залежний натрієво-калієвий насос не працює, і обмін іонів через клітинну мембрану порушується, ініціюючи каскадні реакції, що призводять до пошкодження клітин та некрозу.

Щодо нейронів, важливих у патофізіології гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ), зазначені вище події призводять до внутрішньоклітинного накопичення натрію, кальцію та води, тобто цитотоксичного набряку, і до деполяризації мембранного потенціалу з випусканням збуджувальних нейротрансмітерів з аксонів, зокрема глютамату. Підвищений рівень кальцію всередині нейрона індукує виробництво вільних радикалів оксиду азоту шляхом активації нейрональної синтази оксиду азоту. Також встановлено, що внаслідок активації фосфоліпази та збільшення рівня мембранних фосфоліпідів у цитоплазмі накопичуються вільні жирні кислоти. Деякі з цих жирних кислот пероксидно окиснюються вільними кисневими радикалами, які вироблені під час відновних процесів у мітохондріях. Поєднані ефекти зниження клітинної енергоефективності, ацидозу, вивільнення глутамату, внутрішньоклітинного накопичення кальцію, перекисного окиснення ліпідів та нейротоксичності оксиду азоту пошкоджують важливі компоненти клітини та призводять до некрозу клітин [4, 6].

Вважається, що переважна більшість випадків ГІЕ зумовлена саме антенатальною асфіксією, а не інтранатальним ураженням, що потребує оптимізації пошуку надійних критеріїв моніторингу плодів, які мають гіпоксемічні передумови.

Забезпечення нормальної оксигенації плода

Важливим механізмом забезпечення адекватного рівня кисню у тканинах плода є підтримання інтенсивних показників кровообігу. Це є результатом високого серцевого викиду, головним чином за рахунок прискореного серцевого ритму. Також важливу роль відіграє оптимізований газообмін через велику «дихальну поверхню» плаценти та поліпшення транспортування кисню за допомогою гематологічних адаптацій, якими є висока концентрація гемоглобіну плода, збільшення здатності до зв'язування кисню і зсув кривої дисоціації гемоглобіну ліворуч, у результаті чого підвищується спорідненість еритроцитів до кисню.

Для забезпечення достатньої оксигенації життєво важливих органів плода у тканинах також відбувається регуляція метаболізму, що призводить до зменшення потреби у кисні. Швидкість метаболізму незрілого мозку особливо низька порівняно з роботою органу після народження. Частково це пов'язано з гіршою проникністю клітинних мембран у плода, що призводить до сповільненої деполяризації, а частково зумовлено зменшенням вивільнення збуджувальних амінокислот з нервових закінчень [7, 8].

Ще одним важливим механізмом адекватної оксигенації в утробі матері є точне та складне регулювання серцевого ритму плода (СРП). Хеморецептори в аорті та сонних артеріях контролюють зміни концентрації кисню, вуглекислого газу та іонів водню. Будь-які зміни артеріального тиску реєструються барорецепторами у аортальній дузі та сонній артерії. Ці рецептори, разом з мозковими серцево-судинними центрами, надають вегетативній нервовій системі інформацію про

стан кровообігу та дихання, що допомагає регулювати СРП відповідно до потреб організму.

Синоатріальні та атріальні вузли шлуночків є основними місцями утворення та проведення імпульсів у серці, а у разі прогресування гестаційного терміну СРП зменшується через збільшення парасимпатичної імпульсації блукального нерва на ці вузли. Симпатична нервова система іннервує серце плода за допомогою волокон, розподілених по всьому міокарду, тим самим маючи змогу швидко змінювати СРП. Катехоламіни, такі, як адреналін і норадреналін, надниркових залоз справляють ідентичий стимулювальний ефект.

Отже, вивчення роботи серця та кровотоку у принципових судинах має пріоритетне значення у пошуку нових критеріїв оцінювання внутрішньоутробного стану.

Реакція на гіпоксемію у різних груп плодів

Shah та Perlman повідомили про особливості та рівень несприятливих результатів у новонароджених з ГІЕ, на які впливали:

– хронічна часткова асфіксія;

– гостра, майже повна перинатальна асфіксія;

– обидва стани водночас [9].

Їхні результати засвідчили, що група з тривалою частковою гіпоксією продемонструвала найменший рівень смертності або тяжкої інвалідності (61%), група гострої, майже повної перинатальної асфіксії мала проміжну тяжкість станів (67%), а комбінована – найвищу частоту і ступінь захворюваності (79%). Аналогічні результати були виявлені під час оцінювання довгострокових результатів.

Pulgar та співавтори вивчали вплив легкої переміжної гіпоксемії на серцево-судинну і нервову реакцію овець при 5-хвилинній оклюзії пуповини, що повторювалося кожні 30 хв [10]. Було виявлено, що епізоди гострої гіпоксемії на тлі хронічного процесу незворотно змінюють структуру фетальної кардіографії (КТГ). Це свідчить про значну втрату серцевих нейронів.

Вважають, що зміни СРП, артеріального тиску та централізація кровообігу у плодів з хронічною гіпоксемією пояснюються посиленням симпатичних реакцій плода та збільшенням рівня катехоламінів у крові. Цьому також сприяють підвищена чутливість периферійних судин до норадреналіну та підвищена чутливість альфа-адреноергічно-опосередкованих рефлексів з периферійних хеморецепторів у таких плодів. Однак такі реакції є нетривалими. Подальше зниження периферійної вазоконстрикції пов'язане з прогресуючим падінням СРП, а потім з гіпотонією. Це, мабуть, є результатом тих самих патофізіологічних механізмів, які описані для здорових дітей, тобто судинної декомпенсації; виснаження катехоламінів і порушення функції серця за рахунок прямого пошкодження кардіоміоцитів.

Плоди, на яких впливають хронічні пренатальні стани, мають дуже складну фізіологічну реакцію на гостре зниження рівня кисню. Результати представлених досліджень демонструють, що хронічна гіпоксія плода може мати як позитивний ефект на початку компенсаторних реакцій, так і негативний – при реагуванні на гостру гіпоксію.

Отже, плоди можуть дуже добре справлятися як з хронічним, так і з гострим зниженням рівня кисню завдяки своїм механізмам адаптації, але у якийсь момент механізми виходять з ладу, починається декомпенсація, і плід потрапляє у небезпеку. Тому вкрай важливо продовжувати досліджувати механізми профілактики довготривалих неврологічних наслідків шляхом антенатальної діагностики точок метаболічного неповернення. Ці знання допоможуть визначити пріоритетність ресурсів та дій.

Результати власних досліджень

В експериментальному дослідженні вивчення процесів поглинання радіоактивних маркерів глюкози (FDG-16) під час гострої гіпоксемії плода були виявлені такі тенденції: на відміну від головного мозку та печінки, у серці плода спостерігалося майже триразове збільшення відносного поглинання глюкози. Ця знахідка передбачає прискорення локального анаеробного гліколізу під час гострої гіпоксемії. Поглинання FDG-16 у плаценті не було значуще порушено зниженим кровотоком у пуповині, воно також істотно не відрізнялося у мозку та печінці плода у гіпоксемічних і нормальних умовах [11].

Втім, загальна плацентарна перфузія була значно нижчою у гіпоксемічних плодів порівняно з нормоксемічними. Незважаючи на те що кровоплин у венозній протоці в уражених плодів був вищим, частка кровотік з плаценти у печінку була зменшена наполовину (79,5% проти 41%).

Отже, було підтверджено в експерименті, що вивчення кардіальних реакції та плацентарної перфузії є пріоритетними напрямками у дослідженні стану плодів з гострою гіпоксемією.

При хронічній гіпоксемії зниження плацентарної перфузії призвело до значущого дефіциту буферних лугів та відносного зменшення напруження кисню, але достовірного зниження pH пуповинної крові плода не відбулося. Спостерігаються значуще підвищення резистентності в артеріях пуповини та тенденція до збільшення опору у венозній протоці плодів. На відміну від серця та печінки, у мозкових структурах плода виявляли майже чотириразове збільшення відносного поглинання ФДГ, індуковане хронічною гіпоксією [12].

На нашу думку, збільшення поглинання глюкози у мозку плодів експериментальних тварин пов'язане з ранньою і тривалою централізацією кровообігу – ідентичною до тої, яка спостерігається у плодів людей із ранньою реалізацією затримки росту. Отже, вивчення кровотоку мозкових структур не є адекватним способом моніторингу при хронічній гіпоксемії, оскільки дані прояви будуть занадто ранніми і не демонструватимуть реальний стан хімічного складу крові.

Обґрунтування нових індексів для моніторингу стану плода

Підсумовуючи результати літературних даних та результати власних досліджень, зазначаємо, що інноваційні комбіновані критерії оцінювання стану плода мають:

1) ураховувати циркуляторні та метаболічні особливості гострої та хронічної гіпоксемії;

2) містити параметр венозного кровотоку плода (для хронічної гіпоксемії);

3) містити параметр плацентарного кровотоку плода (для гострої гіпоксемії);

4) включати чутливий параметр серцевого ритму плода (для обох типів);

5) бути простим та доступним для застосування у клінічній практиці;

6) бути мінімально операторозалежним для більш легкої уніфікації.

Короткострокова варіабельність (STV) є операторонезалежним комп'ютеризованим КТГ-параметром, що використовується згідно з результатами дослідження TRUFFLE для моніторингу плодів із ранньою затримкою росту [13]. Даний параметр корелює з ацидемією плода і оптимально підходить для мультипараметричної моделі як кількісний критерій, що описує ступінь депресії міокарда та провідної системи серця плода.

Як показник оцінювання венозного кровотоку найбільш вивченим та значущим, зокрема в умовах хронічної гіпоксемії, залишається кровотік у венозній протоці. З метою визначення індексу при двофазній спектральній кривій доцільніше використовувати пульсаційний індекс.

Допплерографічне картування венозної протоки є доволі пізньою ознакою при виникненні гострої гіпоксемії, тому

доцільніше застосування пульсаційного індексу в артеріях пуповини як показника адекватності фетоплацентарного кровотоку.

За аналогією з ЦПІ пропонуємо ідентифікувати критерій як «кардіоплацентарний індекс» (КПІ) і застосовувати такі обчислювальні формули:

$КПІ_х$ = STV / PI (ВП) для хронічної гіпоксемії (1)

$КПІ_г$ = STV / PI (АП) для гострої гіпоксемії (2)

Дослідження чутливості та специфічності цих показників, а також визначення порогових значень на першому етапі проводитиметься у формі ретроспективного когортного дослідження. За наявності кореляції між індексами та негативними перинатальними наслідками другим етапом верифікації слугуватиме контрольоване проспективне дослідження.

ВИСНОВКИ

1. Комбіновані критерії моніторингу стану плода мають великі перспективи, оскільки дозволяють визначати одночасні зміни у різних органах та системах, що може дозволити виявляти незворотні зміни раніше, ніж вивчення окремих показників.

2. Кардіоплацентарне співвідношення з використанням короткострокової варіабельності (STV), а також пульсаційних індексів у венозній протоці та артеріях пуповини плода є патогенетично обґрунтованими критеріями моніторингу у групі високого перинатального ризику.

Перспективи подальших досліджень. Дані індекси потребують подальших клінічних досліджень з метою вивчення їхньої ролі у зменшенні числа негативних перинатальних наслідків.

Пути оптимизации мониторинга хронической и острой гипоксемии плода

В.И. Ошовский

В статье приведена аргументация необходимости поиска новых критериев контроля внутриутробного состояния плодов из группы высокого перинатального риска, а также обоснован ряд новых мониторинговых параметров.

Ключевые слова: *гипоксемия, ацидоз, плод, мониторинг.*

Ways to optimize chronic monitoring and acute fetal hypoxemia

V.I. Oshovskiy

The article provides the arguments for the necessity of finding new criteria for controlling the fetal state in the high perinatal risk group. The new monitoring parameters were proposed as well.

Key words: *hypoxemia, acidosis, fetus, monitoring.*

Сведения об авторе

Ошовский Виктор Иванович – Медицинский центр ООО «Униклиника», кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (096) 816-27-90. *E-mail: pirhospr@gmail.com*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Vollgraff Heidweiller-Schreurs, et al. (2018). Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 51(3), 313-322.

2. Neoventa. Fosteroverv̊aking og ST-analyse. Mölndal: Neoventa Medical AB; 2007.

3. Eikeland T, Haugebert B, Henriksen T, Hjelle S, Yli BM, Blix E, et al. Overv̊aking under fødsel. In: Bjørge L, Henriksen T, Sand, Øian P, Hordnes K, editors. Veileder i fødselshjelp. Norsk Gynekologisk Forening; 2008

4. Lai MC, Yang SN. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J Biomed Biotechnol. 2011; 2011: 609813

5. Ross MG. Labor and fetal heart rate decelerations: relation to fetal metabolic acidosis. Clin Obstet Gynecol. 2011; 54: 74-82.

6. Perlman JM. Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischeamic encephalopathy. Pediatrics. 2006; 117: S28-S33.

7. Singer D. Neonatal tolerance to hypoxia: a comparative-physiological approach. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 1999; 123: 221-234.

8. Martin CB Jr. Normal fetal physiology and behaviour, and adaptive responses with hypoxemia. Semin Perinatol. 2008; 32: 239-242.

9. Shah PS, Perlman M. Time courses of intrapartum asphyxia: neonatal characteristics and outcomes. Am J Perinatal. 2009; 26: 39-44.

10. Pulgar VM, Zhang J, Massmann GA, Figueroa JP. Mild chronic hypoxia modifies the fetal sheepneural and cardiovascular responses to repeated umbilical cord occlusion. Brain res. 2007; 1176: 18

11. Ошовський В.І. Особливості поглинання глюкози в тканинах плода при гострій гіпоксії. – Вісник ВНМУ імені М.І. Пирогова. – 2017. – №1 (ч.1). – С. 247–252.

12. Ошовський В.І. Особливості поглинання глюкози в тканинах плода при хронічній гіпоксії // Вісник ВНМУ імені М.І. Пирогова. – 2018. – № 1 (т.22). – С. 29–32.

13. Lees CC, Marlow N, et. al. TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. Lancet 2015; 385: 2162 – 2172.

Статья поступила в редакцию 30.11.2018

УДК: 618.3-06]-029:159.942.5

Психоемоційні аспекти стану вагітних із загрозою передчасних пологів

А.О. Шевченко, Ю.Я. Круть
Запорізький державний медичний університет

Мета дослідження: **вивчення психоемоційного статусу вагітних із загрозою передчасних пологів.**

***Матеріали та методи*. Обстежені 92 жінки з одноплідною вагітністю у терміні гестації 22–34 тиж. До основної групи увійшли 32 вагітні із загрозою передчасних пологів, які отримували стандартну терапію; до групи порівняння – 30 вагітних із загрозою передчасних пологів, з якими була проведена психопрофілактична бесіда щодо їхнього стану; до контрольної групи – 28 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Критеріями виключення були: багатоплідна вагітність, тяжка екстрагенітальна патологія; прееклампсія; аномалії статевих органів; вагітність, що настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій. Психоемоційний стан жінок оцінювали шляхом опитування за допомогою шкали, запропонованої С.Д. Спілбергером та адаптованої Ю.А. Ханіним (1978). Для оцінювання комфортності стану вагітності у пацієнток був вибраний опитувальник САН.**

***Результати*. При вивченні рівня тривожності у вагітних із загрозою передчасних пологів за допомогою опитувальника С.Д. Спілбергера та Ю.А. Ханіна встановлено достовірну різницю у величині ситуативної тривожності (СТ) в основній групі та групі порівняння. Рівень СТ був достовірно більший у вагітних основної групи та становив 44,38 (p=0,002), що в 1,31 разу більше, ніж у групі контролю (34,0±6,1%). У рівні особистісної тривожності (ОТ) вдалося виявити статистичну відмінність (p=0,02) між групою порівняння та групою контролю. В основній групі високий та середній рівні СТ розподілились порівну – по 50%, а у групі порівняння так: середній рівень – 56,25%, високий – 34,37%. В основній групі середній рівень ОТ виявлено у 43,75% вагітних, високий рівень – у 56,25%. У групі порівняння високий рівень ОТ був майже у 60% вагітних, середній – у 40,63%. У вагітних основної групи найбільш знижений порівняно із нормою (контрольна група) згідно з опитувальником САН був компонент «Активність» (p=0,0022; Mann–Whitney U-test), менша різниця спостерігалась за показником «Самопочуття». Показник «Настрій» був достовірно нижчий в основній групі порівняно з групою контрою (p=0,002; Mann–Whitney U-test).**

***Заключення*. Використання тестових методик дозволяє здійснити раннє виявлення відхилень у психологічному стані вагітних та своєчасну їхню корекцію з метою зниження ризику невиношування вагітності та перинатальної патології. Для отримання максимальної ефективності лікування загрози переривання вагітності, де визначальною ланкою є спадкоємність і послідовність у веденні жінок у період гестації, у практичній роботі акушерів-гінекологів жіночих консультацій, відділень патології вагітних окрім застосування стандартного алгоритму лікування загрози передчасних пологів необхідно долучати психолога та використовувати методологію психопрофілактики та психокорекції ускладнень гестаційного процесу.**

Ключові слова: *вагітність, невиношування вагітності, тривожність, психоемоційний стан.*

Актуальність невиношування вагітності (НВ) зумовлена не тільки медичними, але й соціальними факторами, оскільки призводить до зниження народжуваності і впливає на фізичне та психічне здоров'я жінок, стан їхнього сімейного благополуччя, працездатність [3]. Окрім того, невиношування вагітності мало змінюється з перебігом часу та призводить до високої перинатальної смертності недоношених дітей, значних економічних витрат, зумовлених виходжуванням таких дітей, а також високим їхнім відсотком серед інвалідів із дитинства і наявністю хронічної патології [3, 12].

На особливу увагу у цьому контексті заслуговує пошук шляхів супроводу вагітних, які мають бути спрямовані на своєчасну діагностику можливих порушень, їхню профілактику та ефективну корекцію [1]. У сучасних умовах зростає розуміння важливості різних психологічних аспектів під час надання акушерської допомоги [4, 5]. Гестаційний період слід розглядати як мультифакторний нейроімунно-ендокринний генетично детермінований процес реалізації репродуктивної функції, завдяки чому забезпечується унікальна програма формування не лише тканинних структур у системі мати–плацента–плід, а й емоційно-психологічних елементів, становлення основ особистості індивіда дорослої людини[2].

Президент Всесвітньої асоціації перинатальної психології та медицини (International Society for Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine – ISPPM) П.Ф. Фрайберг наполягає на важливості перинатального діалогу, який базується на аксіоматичних уявленнях про нероздільність фізичного та психічного розвитку ще ненародженої дитини. Концепція пренатального діалогу заснована на підвищеній імпринтинговій сприйнятливості матері та плода протягом усієї вагітності, що дозволяє уявити її в клінічному сенсі як універсальний спосіб створення позитивних рис особистості у майбутньої дитини, програмування успішного процесу виношування плода у матері. Цьому сприяє відчуття відповідних «реакцій» з боку дитини, що сприймаються організмом жінки як потужний стимул для збереження вагітності, а за своєю сутністю є тригером нормалізації психологічного, метаболічного статусу, всіх ланок гомеостазу [10, 14].

Дослідженнями H. Brechmann науково підтверджено представлену вище ідею у формі доказу емоціонально-психологічної взаємодії вагітної та плода, заснованої на механізмах клітинної та генетичної пам'яті, яка містить інформацію про морфофункціональні й психологічні особливості батьків [9, 11]. Пам'ять про перинатальний період не тільки має відбиток у всій програмі розвитку дитини за механізмом імпринтингу, але й суттєво впливає на спектр «схильності» до захворювань нервової системи та внутрішніх органів, формуючи індивідуальні особливості їхньої маніфестації [13, 15].

Незважаючи на те що психоемоційне напруження є перманентним компонентом сучасного життя і навіть невід'ємним її атрибутом, сьогодні не існує загальноприйнятої стандартної методики виявлення психоемоційного напруження, немає і однозначного визначення цього поняття. У даному контексті психоемоційне напруження розглядається як провідний функціональний стан, пов'язаний з будь-якою цілеспрямованою діяльністю, і проявляється різними ступенями мобілізації нервово-психологічних функцій організму [7, 14].

За новими даними, яскраво виражений невротичний синдром у вагітної, основу якого становлять підвищена емоційна лабільність і сприйнятливість, зумовлені гормональними змінами в організмі вагітної, а інформаційний вакуум навколо жінки є умовою розвитку ускладнень вагітності під час гестаційного процесу [16]. Почуття страху як один із симптомів більшості психопатологічних синдромів детермінує підвищення частоти спонтанних абортів і ускладнень пологів [16]. N.I. Gavin, B.N. Gaynes підтверджують психосоматичну концепцію НВ, представляючи дані про посилення астенічних емоцій, що знижують активність особистості – песимізм, боязкість, покірність, уразливість, фіксація на тіньових сторонах життя, у жінок із загрозою переривання вагітності [12, 15].

Існують повідомлення, що жінки із загрозою НВ відрізняються характерологічними особливостями – розвитком емотивної, тривожної, циклотимічної та збудливої акцентуації характеру, що потенціює ризик НВ [8, 11]. Установлено, що підвищена тривожність, психічна виснаженість, утомлюваність, емоційний стрес у вагітних із загрозою переривання зумовлюють зміни у вегетативному статусі, формування соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи [4, 5].

Проте спільна думка психологів, які мають відношення до вивчення вагітності, полягає у тому, що психологічний підхід до проблеми загрози передчасних пологів ще не забезпечено адекватними теоретичними розробками і методами дослідження.

Мета дослідження: вивчення психоемоційного статусу вагітних із загрозою передчасних пологів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Робота виконувалася протягом 2015–2017 рр. у відділенні екстрагенітальної патології КЗ «Запорізький обласний перинатальний центр» ЗОР. Дослідження було проведене згідно з принципами Хельсинської Декларації. Протокол дослідження був схвалений Локальним етичним комітетом для всіх досліджуваних. Усі пацієнтки дали свою добровільну письмову згоду на участь у дослідженні.

Під спостереженням перебували 90 вагітних у терміні гестації 22–34 тиж, які були розподілені на три зіставні групи:

– основна група – 32 вагітні із загрозою передчасних пологів, які отримували стандартну терапію;

– група порівняння – 30 вагітних із загрозою передчасних пологів, з якими була проведена психопрофілактична бесіда щодо їхнього стану;

– контрольна група – 28 жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

Усі жінки були обстежені згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я України № 417 та № 624, Протоколами ведення вагітних з метою визначення стану їхнього соматичного і репродуктивного здоров'я; був проведений аналіз соматичного і акушерсько-гінекологічного анамнезу обстежених осіб.

Критеріями виключення були:

– багатоплідна вагітність,

– тяжка екстрагенітальна патологія,

– прееклампсія,

– аномалії статевих органів,

– вагітність, що настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій.

Психоемоційний стан жінок оцінювали шляхом опитування за допомогою шкали, запропонованої С.Д. Спілбергером та адаптованої Ю.А. Ханіним (1978), що складається з двох підшкал: особистісної (як стійкої характеристики рис людини) та ситуативної/реактивної тривожності. Особистісна тривожність дає розуміння про стійкість особистості щодо впливу на неї різних стресорів через її індивідуальні особливості. Інтерпретовані результати оцінюють так:

– до 30 балів – низький рівень тривожності;

– 31—45 балів – середня тривожність;

– 46 і більше балів – висока тривожність.

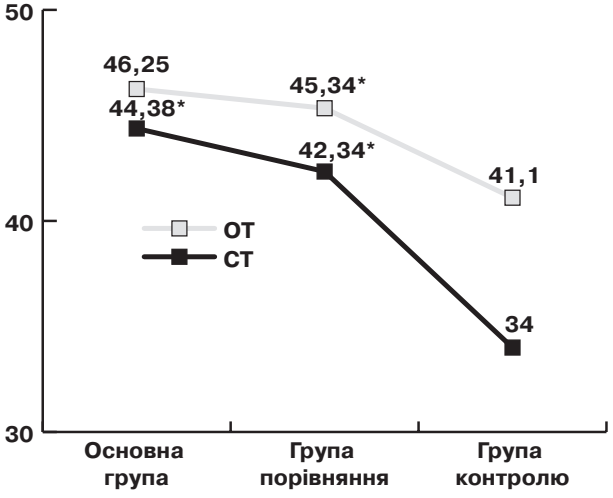
Для оцінювання комфортності стану вагітності у пацієнток був вибраний опитувальник САН (самопочуття, активність, настрій). Завданням цього тесту є оперативне оцінювання активності, самопочуття та настрою і співвідношення цих показників. Тест САН визначає готовність пацієнтів до вирішення життєвих завдань, яких просять співвіднести свій стан з низкою ознак за багатоступеневою шкалою. Шкала складається з індексів (3 2 1 0 1 2 3) і розташована між тридцятьма парами слів протилежного значення, що означають силу, здоров'я, стомлення (самопочуття), рухливість, швидкість і темп виконання функцій (активність), а також характеристики емоційного стану (настрій). Пацієнти повинні вибрати і відзначити цифру, яка найбільш точно відображає їхній стан у момент обстеження. Отримані результати за кожною категорією ділять на 10. Середній бал шкали дорівнює 4.

Оцінки, що перевищують 4 бали, свідчать про сприятливий стан випробуваного, оцінки нижче чотирьох свідчать про зворотне. Задовільні оцінки стану лежать у діапазоні 5—5,5 бала. Слід урахувати, що під час аналізу функціонального стану важливі не тільки значення окремих його показників, а й їхні співвідношення. Зокрема, у людини оцінки самопочуття, активності, настрою зазвичай приблизно рівні, а у міру наростання втоми співвідношення між ними змінюється за рахунок відносного зниження самопочуття і активності порівняно з настроєм.

Варіаційно-статистичне оброблення результатів здійснювали з використанням ліцензованих стандартних пакетів прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу «STATISTICA 6.0» (ліцензійний номер AXXR712D833214FAN5) з використанням параметричних та непараметричних (U-критерій Mann—Whitney, критерій згоди Колмогорова—Смирнова) методів. Достовірними вважали їхні відмінності при значеннях $p<0,05$.

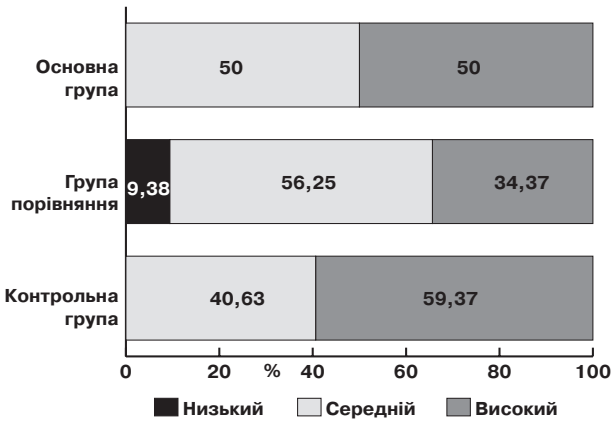
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час визначення психоемоційного стану у 62 вагітних із загрозою передчасних пологів встановлено, що у 53,4% вагітних були тривожно-іпохондричні розлади, депресивна і тривожна симптоматика, що характеризувалась психовегетативними та поведінковими проявами. Особливо тривожні

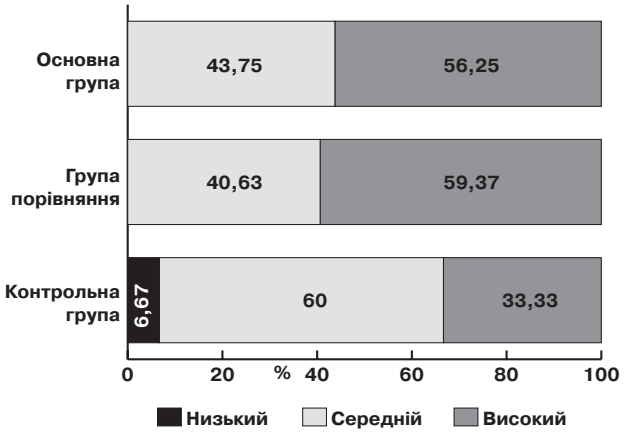


Мал. 1. Показники ситуативної (СТ)та особистісної тривожності (ОТ) за тестом Ханіна

(* – достовірна різниця $p<0,05$ порівняно з групою контролю (Mann–Whitney U-test)



Мал. 2. Рівні СТ у групах дослідження, %



Мал. 3. Рівні ОТ у групах дослідження, %

розлади були у жінок, які пережили перинатальні втрати при попередніх вагітностях, при цьому слід зазначити, що ступінь психоемоційних розладів не завжди відповідав наявності або тяжкості акушерських ускладнень. Жінки скаржилися на тривожність, страх за результат вагітності, зниження настрою, порушення сну. Ці дані підтверджують проведені нами раніше дослідження стресреалізуючих та стреслімітуючих гормонів, які свідчать про напруження функції надниркових залоз (рівні кортизолу та серотоніну були вищими, ніж у здорових вагітних) [6].

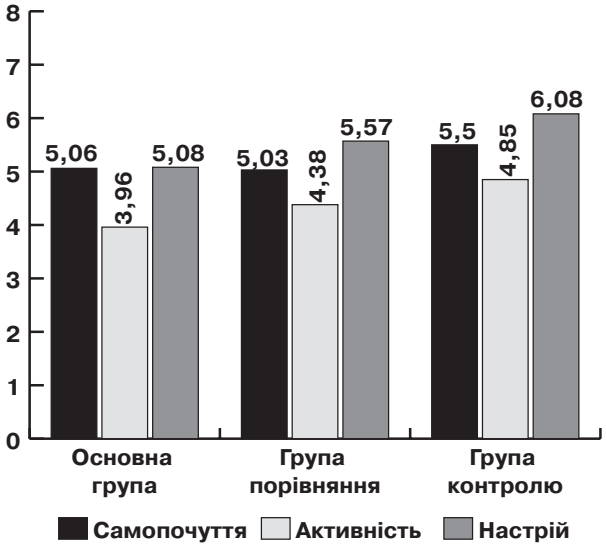
Під час вивчення рівня тривожності (мал. 1) у вагітних із загрозою передчасних пологів за допомогою опитувальника С.Д. Спілбергера та Ю.А. Ханіна встановлено достовірну різницю у величині ситуативної тривожності (СТ) в основній групі та групі порівняння. Рівень СТ був достовірно вищий у вагітних основної групи та становив 44,38 (p=0,002), що в 1,31 разу більше, ніж у групі контролю (34,0±6,1%). У рівні особистісної тривожності (ОТ) вдалося виявити статистичну відмінність (p=0,02) між групою порівняння та групою контролю.

Аналізуючи рівні СТ в обстежених вагітних, вдалося виявити низькі показники СТ у 9,38% у групі порівняння. В основній групі високий та середній рівні СТ розподілились порівну – по 50%; у групі порівняння так: середній рівень – 56,25%, високий – 34,37%. Відомо, що ОТ є стійкою індивідуальною характеристикою і відображає схильність суб'єкта до тривожності, а СТ – проявом так званої емоційної реакції на стресову ситуацію. За результатами визначення рівня ОТ не було виявлено жінок з рівнем тривожності 30 балів і нижче в основній групі та групі порівняння, у групі контролю низький рівень тривожності спостерігався у 6,67%. В основній групі середній рівень ОТ фіксували у 43,75% вагітних, високий рівень – у 56,25%. У групі порівняння високий рівень ОТ був майже у 60% вагітних, середній – у 40,63%.

Усі результати тестів наведені на мал. 2 та мал. 3.

Не викликає сумніву, що такі психологічні особливості можуть перешкодити адекватній адаптації до вагітності та істотно вплинути на якість подальшого розвитку материнської сфери. Дуже висока тривожність може бути пов'язана з присутністю невротичного конфлікту, емоційними зривами та психосоматичними захворюваннями. В той самий час дуже низький рівень тривожності, навпаки, свідчить про депресивний стан з низьким рівнем мотивації.

Під час порівнювального дослідження у жінок із загрозою переривання і здорових встановлено розрізняння особливостей характеру, наявність у групі ризику невиношування вагітності таких рис, як коливання настрою, чутливість до стресогенних ситуацій, неорганізованість, прагнення комфорту,



Мал. 4. Порівняння показників тесту САН між групами дослідження

(* – достовірна різниця p<0,05 порівняно з групою контролю (Mann–Whitney U-test)

а також більша емоційна нестабільність, слабка здатність до пристосування, ослаблений самоконтроль. Вони відрізняються реакцією на стресові ситуації, сприймаючи їх як відсутність відповідності суб'єктивним очікуванням, як перешкоду в досягненні бажаного результату.

Використання методики САН засвідчило (мал. 4), що у вагітних основної групи найбільш знижений порівняно з нормою (контрольна група) компонент «Активність» (p=0,0022; Mann–Whitney U-test), менша різниця спостерігалась за показником «Самопочуття». Показник «Настрій» був достовірно нижчий в основній групі порівняно з групою контрою (p=0,002; Mann–Whitney U-test). У групі порівняння найбільш низьким також виявився показник «Самопочуття», що може бути пояснено наявністю соматичних проблем, які часто супроводжують удавані перейми при недоношеній вагітності. Вірогідна статистична відмінність між групами порівняння та контролю спростерігалась за показником «Настрій». У вагітних контрольної групи всі показники виявилися близькими до норми; дещо знижений показник настрою може бути розцінений як прояв синдрому очікування пологів, який фіксують під час фізіологічного перебігу вагітності.

Проведене дослідження демонструє, що у більшості жінок із загрозою невиношування вагітності спостерігаються порушення психоемоційної сфери, які проявляються у:

– зміні взаємин показників напруження і розслаблення,
– накопиченні енергії і її витрати,
– зниженні самопочуття та активності,
– збільшенні впливу демобілізаційних факторів,
– підвищенні рівня тривожності, яка, виникаючи як суб'єктивне відображення порушеної психологічної та вегетативної рівноваги, слугує, на наш погляд, найбільш об'єктивним проявом психоемоційного напруження.

ВИСНОВКИ

1. Під час формування груп ризику з розвитку загрози переривання вагітності слід враховувати соціальні та психологічні характеристики вагітних.

2. Використання тестових методик дозволяє здійснити раннє виявлення відхилень у психологічному стані вагітних та своєчасну їхню корекцію з метою зниження ризику невиношування вагітності та перинатальної патології.

3. Для отримання максимальної ефективності лікування загрози переривання вагітності, де визначальною ланкою є спадкоємність і послідовність у веденні жінок в період гестації, у практичній роботі акушерів-гінекологів жіночих консультацій, відділень патології вагітних окрім застосування стандартного алгоритму лікування загрози передчасних пологів необхідно долучати психолога та використовувати методологію психопрофілактики та психокорекції ускладнень гестаційного процесу.

Психоэмоциональные аспекты состояния беременных с угрозой преждевременных родов

А.А. Шевченко, Ю.Я. Круть

Цель исследования: изучение психоэмоционального статуса беременных с угрозой преждевременных родов.

Материалы и методы. Обследованы 92 женщины с одноплодной беременностью в сроке гестации 22–34 нед. В основную группу вошли 32 беременные с угрозой преждевременных родов, которые получали стандартную терапию; в группу сравнения – 30 беременных с угрозой преждевременных родов, с которыми была проведена психопрофилактическая беседа; в контрольную группу – 28 женщин с физиологическим течением беременности. Критериями исключения были: многоплодная беременность; тяжелая экстрагенитальная патология; преэклампсия, аномалии половых органов; беременность, наступившая с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Психоэмоциональное состояние женщин оценивали путем опроса с помощью шкалы, предложенной С.Д. Спилбергером и адаптированной Ю.А. Ханиным (1978). Для оценки комфортности состояния беременности у пациенток был избран опросник САН.

Результаты. При изучении уровня тревожности у беременных с угрозой преждевременных родов с помощью опросника С.Д. Спилбергера и Ю. Ханина установлено достоверную разницу в величине ситуативной тревожности (СТ) в основной группе и группе сравнения. Уровень СТ был достоверно бóльшим у беременных основной группы и составил 44,38 (p=0,002), что в 1,31 раза больше, чем в группе контроля (34,0±6,1%). В уровне личностной тревожности (ЛТ) удалось обнаружить статистическое отличие (p=0,02) между группой сравнения и группой контроля. В основной группе высокий и средний уровни СТ распределились поровну – по 50%. В группе сравнения следующим образом: средний уровень – 56,25%, высокий – 34,37%. В основной группе средний уровень ЛТ выявили у 43,75% беременных, высокий уровень – у 56,25%. В группе сравнения высокий уровень ЛТ был почти у 60% беременных, средний – у 40,63%. У беременных основной группы наиболее сниженным по сравнению с нормой (контрольная группа) согласно опроснику САН был компонент «Активность» (p=0,0022; Mann–Whitney U-test), меньшая разница наблюдалась по показателю «Самочувствие». Показатель «Настроение» был достоверно ниже в основной группе по сравнению с группой контроля (p=0,002, Mann–Whitney U-test).

Заключение. Использование тестовых методик позволяет осуществить раннее выявление отклонений в психологическом состоянии беременных и своевременную их коррекцию с целью снижения риска невынашивания беременности и перинатальной патологии. Для получения максимальной эффективности лечения угрозы прерывания беременности, где определяющим звеном является преемственность и последовательность в ведении женщин в период гестации, в практической работе акушеров-гинекологов женских консультаций, отделений патологии беременных кроме применения стандартного алгоритма лечения угрозы преждевременных родов необходимо привлекать психолога и использовать методологию психопрофилактики и психокоррекции осложнений гестационного процесса.

Ключевые слова: *беременность, невынашивание беременности, тревожность, психоэмоциональный статус.*

Psychoemotional aspects of pregnant women with a threatenedpreterm birth

A.A. Shevchenko, Yu.Ya. Krut

The objective: to study the psychoemotional condition of pregnant women with the threatened of preterm birth.

Materials and methods. 92 pregnant women with singleton pregnancies in the gestation period of 22–34 weeks were examined. The main group of pregnant women consisted of 32 pregnant women with the threatened of preterm birth, who received standard therapy; comparison group – 30 pregnant women with the threatened of preterm birth, which was held psychopreventive conversation; the control group – 28 pregnant women with a physiological course of pregnancy. The exclusion criteria were: multiple pregnancies, severe extragenital pathology, preeclampsia, genital abnormalities, pregnancies that occurred with the help of assisted reproductive technologies. The psycho-emotional state of women was assessed by interviewing using a scale proposed by S.D. Spielberg and adapted by Yu.A. Khanina (1978). The SAN questionnaire was chosen to assess the comfort of the state of pregnancy for the patients.

Results. When studying the level of anxiety in pregnant women with the threatened preterm birth using the SD questionnaire. Spielberger and Yu. Khanin, we found a significant difference in the magnitude of situational anxiety (SA) in the main group and the comparison group. The level of SAwas significantly greater in pregnant women of the main group and was 44.38 (p=0.002), which was 1.31 times more than in the control group (34.0±6.1%). In the level of personal anxiety (PA), we were able to detect a statistical difference (p=0.02) between the comparison group and the control group. In the main group, high and medium levels of SAwere distributed equally by 50%.In the comparison group as followed: the average level – 56.25%, high – 34.37%.In the main group, the average PA level occurred in 43.75% of pregnant women, a high level – in 56.25%. In the comparison group, a high level of PA was found in almost 60% of pregnant women, the average – in 40.63%, respectively. In pregnant women of the 1st group, according to the SAN questionnaire, the most active component (p=0.0022, Mann–Whitney U-test) was the most reduced compared to the norm (SAN control questionnaire), less difference was observed in terms of «Well-being». The «Mood» index was significantly lower in the main group compared with the control group (p=0.002, Mann–Whitney U-test).

Conclusion. The use of test methods allows for the early detection of abnormalities in the psychological state of pregnant women and their timely correction in order to reduce the risk of miscarriage and perinatal pathology.in order to maximize the effectiveness of treatment for threatened abortion, where the continuity and consistency in the management of women during gestation is a determining element, in addition to the standard treatment algorithm for the threat of preterm birth, a psychologist should be involved in the practice of obstetricians and gynecologists of female consultations, departments of pathology of pregnant women psychoprophylaxis and psychocorrection of complications of the gestational process.

Key words: *pregnancy, preterm birth, anxiety, psychoemotional condition.*

Сведения об авторах

Шевченко Анна Александровна – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26; тел.: (095) 567-53-24. *E-mail: shevchenkoaa0202@gmail.com*

Круть Юрий Яковлевич – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Божук О.А. Психоемоційний стан вагітних в аспекті їх медико-психологічного супроводу / О.А. Божук // Медична психологія. – 2014. – № 4. – С. 12–15.
2. Вдовиченко С.Ю. Профілактика акушерської та перинатальної патології при використанні родинно-орієнтованих технологій під час вагітності та пологів: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.Ю. Вдовиченко. – К., 2017. – С. 39.
3. Воробйова І.Ю. Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему (огляд літератури) / І.Ю. Воробйова, А.А. Живецька-Денисова, В.Б. Ткаченко, Н.В. Рудакова, С.М. Толкач // Здоровье женщины. – 2017. – № 3. – С. 113–117.
4. Сюсюка В.Г. Мотиваційні аспекти психоемоційного стану жінок під час вагітності. аналіз характеристик гестаційної домінанти у контексті тривожності / В.Г. Сюсюка, О.В. Комарова, О.В. Пейчева, Е.Г. Аверченко // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2017. – № 1. – С. 115–119.
5. Сюсюка В.Г. Оцінка впливу програми медико-психологічної корекції психоемойційної дезадаптації у вагітних на перинатальні наслідки їх розродження / В.Г. Сюсюка // Перинатология и педиатрия. – 2016. – № 3. – С. 43–48.
6. Шевченко А.О. Зміни вмісту прогестерону, інсуліну та кортизолу під впливом лікування у вагітних із загрозою передчасних пологів в умовах хронічного стресу/ А.О. Шевченко// Запорожский медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 334–338.
7. Button S. Seeking help for perinatal psychological distress: a meta-synthesis of women's experiences / S. Button, A. Thornton, S. Lee, J. Shakespeare, S. Ayers // British Journal General Practice. – 2017. – Oct; 67(663). – P. 692–699.
8. García-Blanco A. Can stress biomarkers predict preterm birth in women with threatened preterm labor? / A. García-Blanco, V. Diago, V. Serrano De La Cruz, D. Hervás, C. Cháfer-Pericás, M. Vento // Psychoneuroendocrinology. – 2017. – Sep.83. – P. 19–24.
9. Glover V. Prenatal maternal stress, fetal programming, and mechanisms underlying later psychopathology – a global perspective / V. Glover, K. JO'Donnell, T.G. O'Connor, J. Fisher // Deviation Psychopathology. – 2018. – Aug;30 (3). – P. 843–854.
10. Omidvar S. Associations of psychosocial factors with pregnancy healthy life styles / S. Omidvar, M. Faramarzi, K. Hajian-Tilak, F. Nasiri Amiri // PLoS One. – 2018. – Jan 25;13(1):e0191723.
11. Paules C. Threatened preterm labor is a risk factor for impaired cognitive development in early childhood / C. Paules, V. Pueyo, E. Martí, S. deVilchez, I. Burd, P. Calvo, D. Oros // American Journal Obstetrics and Gynecology. – 2017. – Feb;216 (2). – P. 157.
12. Phillips C. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis / C. Phillips, Z. Velji, C. Hanly, A. Metcalfe // BMJ Open. – 2017. – Jul 5;7(6).
13. Serpeloni F. Grandmaternal stress during pregnancy and DNA methylation of the third generation: an epigenome-wide association study / F. Serpeloni, K. Radtke, S.G. de Assis, F. Henning, D. Nätt, T. Elbert // Translational Psychiatry. – 2017. – Aug 15;7(8):e1202.
14. Valsamakis G. Stress, female reproduction and pregnancy / G. Valsamakis, G. Chrousos, G. Mastorakos // Psychoneuroendocrinology. – 2018. – Sep 22; 10. – P. 48–57.
15. Van den Bergh B.R.H. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy / B.R.H. Van den Bergh, M.I. Van den Heuvel, M. Lahti, M. Braeken, S.R. de Rooij, S. Entringer, D. Hoyer, T. Roseboom, K. Räikkönen, S. King, M. Schwab // Neuroscience Biobehavioral Reviews. – 2017. – Jul 28. p:S0149-7634(16)30734-5.
16. Vehmeijer F. Maternal psychological distress during pregnancy and childhood health outcomes: a narrative review / F. Vehmeijer, M. Guxens, L. Duijts, H.El. Marroun // Journal Developmental Origins Health and Disease. – 2018. – Oct 31. – P. 1–12.

Статья поступила в редакцию 06.12.2018

УДК 618.2:618.3:577.118:314.72

Вплив мікронутрієнтного статусу на перебіг вагітності у жінок–переміщених осіб

І.А. Жабченко[1], Н.Г. Корнієць[2], С.В. Тертична-Телюк[2]
[1]ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
[2]ДЗ Луганський державний медичний університет, м. Рубіжне

Найменш дослідженою проблемою сучасного акушерства є психологічний стан під час вагітності та пологів у жінок, що зазнали впливу негативних подій сьогодення, зокрема військової агресії, адже саме гормони стресу зумовлюють зрив адаптації, метаболічні розлади, що й визначило напрямок, мету й завдання даного дослідження.

Мета дослідження: **вивчення особливостей перебігу вагітності і пологів, пов'язаних з психоемоційним станом та нутритивним статусом у жінок–переміщених осіб для подальшого вдосконалення програми антенатального догляду.**

Матеріали та методи**. Для досягнення мети було проведено проспективне динамічне клініко-параклінічне обстеження 96 вагітних–тимчасово переміщених осіб з гестаційним терміном понад 22 тиж (основна група), які пройшли курс лікування та народжували у Центральній міській лікарні у місті Рубіжне та перинатальному центрі у місті Сєвєродонецьк Луганської області. До групи контролю увійшли 39 довільно відібраних вагітних, які живуть у районах, що постійно перебували під контролем України.**

Усі вагітні були обстежені (клініко-лабораторне та спеціальне акушерське обстеження). Концентрацію у сироватці крові кальцію, магнію, трансферину та феритину визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу та турбідиметричним методом.

Результати**. В основній групі вагітних концентрація кальцію у сироватці крові порівняно з фізіологічними стандартами була вище на 19,2%. Це на 9,6% більше порівняно з аналогічним показником у контрольній групі вагітних. У той самий час жінки в основній групі мали низький рівень концентрації магнію. Притаманним було явище дефіциту заліза, яке проявлялося зниженням концентрації феритину і збільшеним вмістом трансферину. Лабораторні ознаки виснаження депо заліза діагностовано у 72,9% вагітних з числа внутрішньо переміщених осіб, а у 15,6% із них дефіцит заліза зареєстровано вже у I триместрі вагітності.**

Заключення**. З урахуванням виявлених закономірностей доцільно класифікувати вагітних з числа внутрішньо переміщених осіб як групу високого ризику розвитку акушерських і перинатальних ускладнень.**

Ключові слова*: вагітність, ускладнення, нутритивний статус, мінеральний обмін, вимушено переміщені особи.*

Фізіологічний перебіг вагітності забезпечується взаємодією цілої низки компенсаторно-пристосувальних механізмів жіночого організму. Однією з умов фізіологічного перебігу вагітності, розвитку плода та термінових пологів є сталість нутритивного гомеостазу материнського організму у прегравідарний період та під час самої вагітності [2, 6]. Макро- та мікроелементи, які визначають нутритивний статус вагітної, є регуляторами понад 50 000 різноманітних біохімічних процесів, що забезпечують високий рівень метаболізму під час вагітності. Нутритивний дисбаланс є однією з причин пошкодження структур фетоплацентарного комплексу, порушення окисно-відновних та загострення інфекційних процесів, що створює умови для розвитку акушерських ускладнень та обтяженого перебігу вагітності [2, 6, 7, 9, 19, 30].

Виходячи з цього, неабиякого значення набувають питання нутритивної підтримки жінки на преконцепційному етапі. Сьогодні не викликає сумнівів доцільність прегравідарної підготовки із залученням препаратів фолієвої кислоти, а в окремих регіонах – йоду та вітамінно-мінеральних комплексів [2, 15, 21–23]. Серед розмаїття мікроелементів, що необхідні для фізіологічного запліднення, органогенезу, плацентації, соматичного та генетичного дозрівання плода, одну з провідних ролей відіграють залізо, магній та кальцій. Протягом вагітності потреба материнського організму у них істотно зростає, а розвиток дефіциту або дисбалансу цих нутрієнтів підвищує ризик несприятливих акушерських ускладнень і перинатальних наслідків [1, 2, 4–8, 10, 19, 24, 28].

Вагітність супроводжується зміною як фізичного, так і психоемоційного стану жінки. Відповідно до механізму зворотного зв'язку дисфункціональні або патологічні зміни фізичного і психоемоційного стану відбиваються на перебігу вагітності. Негативні емоції, психічне напруження, втома, тривожність, депресія, які, з високою долею вірогідності, є наслідком дизелементозу, відіграють роль факторів ризику розвитку акушерських та перинатальних ускладнень [15, 20, 21, 23]. На особливу увагу, з цього погляду, заслуговують вагітні, що перебувають у стані довготривалого стресу, зокрема вагітні з числа внутрішньо переміщених осіб з окупованих територій Донбасу та Криму. Водночас існує точка зору про недоцільність медикаментозного навантаження вагітних штучними мікронутрієнтами у рутинній практиці (рекомендації експертів ВООЗ, 2017), що й зумовило напрямок цього дослідження.

Мета дослідження: визначення особливостей нутритивного статусу у вагітних–переміщених осіб для подальшого розроблення алгоритму обстеження та прогнозування ризику розвитку акушерських та перинатальних ускладнень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети проведено динамічне проспективне клініко-параклінічне обстеження 96 вагітних–переміщених осіб у терміні гестації 22–37 тиж вагітності, які знаходилися на лікуванні й розродженні у пологовому відділенні ЦБМЛ м. Рубіжне та перинатальному центрі м. Сєвєродонецьк Луганської області. До контрольної групи увійшли 39 вагітних – мешканок підконтрольної Україні території Луганської області, узяті у довільному порядку проспективного клініко-статистичного та лабораторно-інструментального дослідження.

Усім вагітним проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження у повній відповідності до стандартів якості Наказу МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417. Вивчалися особливості соматичного, гінекологічного і репродуктивного анамнезу. Під час оцінювання мікронутрієнтного статусу вагітних у сироватці крові визначали концентрацію найбільш впливових на перебіг вагітності мікроелементів – кальцію,

магнію, заліза. Особливості метаболізму заліза відзначали за показниками вмісту феритину та трансферину у сироватці крові обстежуваних вагітних.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента та методу кутового перетворення Фішера. Розбіжності визначали як достовірні при $p<0,05$. Обчислення отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері з використанням програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 7.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За віком, сімейним і соціальним станом вагітні основної та контрольної груп були зіставними, що у подальшому дозволило визначати відмінності, зумовлені, перш за все, умовами проживання та статусом «переміщена особа».

Як свідчать результати проведених досліджень, фізіологічний перебіг вагітності фіксували лише у 10,4% (10) жінок основної групи, інші 89,6% (86) мали ускладнену вагітність (у контрольній – 71,8%; $p<0,05$). Однією з особливостей перебігу вагітності у жінок–внутрішньо переміщених осіб (ВПО) є ранній розвиток і поєднання гестаційних ускладнень. Так, майже у кожної другої вагітної основної групи перші ускладнення зареєстровано вже у I триместрі гестації, поєднаного перебігу двох ускладнень протягом вагітності зазнали 42,7% (41), трьох та більше – 25,0% (24) ВПО. Особливістю соматичної захворюваності вагітних основної групи є поєднання різних видів екстрагенітальної патології, які призводять до неповноцінної імплантації, недостатньої інвазії трофобласта на ранніх термінах вагітності. Поєднання екстрагенітальних захворювань відзначали у 55,4% вагітних основної групи та лише у 35,9% ($p<0,05$) пацієнток контрольної. Вагітні основної групи відрізнялися високою захворюваністю на ГРВІ, які реєстрували втричі частіше, ніж у групі контролю.

Найбільш частим ускладненням гестації у вагітних основної групи є залізодефіцитна анемія (ЗДА), яку діагностовано у 72,9% (70) випадків. Особливістю ЗДА у вагітних основної групи є рання маніфестація: в 11,5% (11) випадків перші клініко-лабораторні прояви анемії виявлені вже у I триместрі вагітності. Утім, найбільш високий ризик виникнення ЗДА під час вагітності притаманний II та III триместрам. Зниження насиченості крові киснем, що супроводжує ЗДА, запускає механізм порушень матково-плацентарного кровообігу, що спричинює розвиток гестаційних ускладнень. За даними Ю.П. Вдовиченка і співавторів (2016) [3], перебіг вагітності на тлі анемії зазвичай ускладнюється плацентарною дисфункцією (18–24%), прееклампсією (40–50%), невиношуванням і недоношуванням вагітності (11–42%). Маніфестація ЗДА вже у I триместрі вагітності відображає суттєвий дефіцит депо заліза, який є причиною недосконалого плацентарного ангіогенезу, плодового органогенезу, затримки внутрішньоутробного росту плода [5, 13, 17].

Вагітні обох груп відрізнялися високою гінекологічною захворюваністю, про яку сповістили 74 (77,1%) вагітних основної та 27 (71,8%) контрольної групи.

Серед ускладнень вагітності у жінок основної групи переважали плацентоасоційовані ускладнення:

– загроза раннього (39,6%; контрольна група – 12,8%; $p<0,05$) та пізнього мимовільного аборту (51,0%; контрольна група – 33,3%; $p<0,05$),

– загроза передчасних пологів (56,3%; контрольна група – 28,2%; $p<0,05$),

– плацентарна дисфункція (34,4%; контрольна група – 15,4%; $p<0,05$),

– прееклампсія (14,6%; контрольна група – 5,1%; $p<0,05$).

Обтяжений перебіг періоду гестації у жінок основної групи, погіршуючи психоемоційний стан вагітних, зумовлював прогресування перинатального стресу.

Ураховуючи залежність стану вагітної та плода від мікронутрієнтного статусу, актуальними є відомості щодо вмісту у плазмі крові вагітних досліджуваних груп кальцію загального (Са).

Отримані результати свідчать про достовірне підвищення концентрації Са у плазмі крові вагітних–переміщених осіб (2,98±0,04 ммоль/л) порівняно з фізіологічною нормою на 19,2% і з аналогічним показником у вагітних контрольної групи (2,72±0,11 ммоль/л; $p<0,05$) на 9,6%.

Важливість кальцію у фізіологічному функціонуванні організму вагітної на тлі збільшеного об'єму позаклітинної рідини та циркулюючої крові, прискореної ниркової фільтрації, трансплацентарного транспорту Са тощо [2, 9, 21, 30] є загальновідомою. Са, забезпечуючи проведення нервових імпульсів, відіграє одну з провідних ролей у функціонуванні центральної нервової системи, зокрема головного мозку, збереженні ритмічності серцевих скорочень, тонусу кровоносних судин, роботі м'язів [2, 9, 21]. Са є провідним фактором у підтриманні гомеостазу, забезпеченні функціонального стану системи згортання крові та проникності мембрани клітини. Комплекс іонізованого Са з білком кальмодуліном впливає регуляторно на активність значної частини ферментів (аденілатциклази, піруваткарбоксилази, піруватдегідрогенази, Ca^{2+}-залежної протеїнкінази, Ca^{2+}/Mg^{2+} АТФази тощо), бере участь у транспорті іонів, забезпечує функціонування багатьох структурних елементів у клітині, у тому числі актиноміозинового комплексу гладком'язових тканин та мікрофіламент клітин [2, 8, 21]. В умовах стресу ступінь вираженості стресової реакції визначається концентрацією Са [8, 29].

Як свідчать результати проведених досліджень, для вагітних основної групи притаманна низька, майже порогова концентрація у сироватці крові іонізованого Mg. Так, середня концентрація магнію у внутрішньо переміщених вагітних становила 0,8±0,02 ммоль/л, що достовірно нижче аналогічного показника у групі контролю (0,98±0,02 ммоль/л; $p<0,05$) на 18,4%. За даними Г.Б. Дикке (2016), концентрація магнію у сироватці крові у межах 0,5–0,84 ммоль/л вважається помірною недостатністю [11].

За умов гострого або довготривалого стресу в організмі під впливом стрес-асоційованих гормонів, концентрація яких у сироватці крові значно і різко зростає [8, 29], швидкість метаболічних процесів збільшується, клітини виділяють у кров Ca^{2+} і Mg^{2+} у великих кількостях, нервова система мобілізує серце і м'язи: прискорюється серцевий ритм, підвищується артеріальний тиск, а організм у цілому починає працювати у режимі «боротися або бігти» [8]. Біохімічними дослідженнями стресових реакцій [8, 14, 20, 27, 29] встановлено підвищення потрапляння Са у клітини, що різко змінює внутрішньоклітинне співвідношення Ca^{2+} і Mg^{2+}. В організмі ці нутрієнти ретельно розсортовані й відокремлені: іони Ca^{2+} знаходяться в основному поза клітинами, а іони Mg^{2+} – всередині. Під час стресу іони Ca^{2+} у великій кількості потрапляють до клітин, і Mg^{2+} залишається у меншості. Саме тому оптимальне співвідношення вмісту кальцію і магнію в організмі є важливим фактором збереження здоров'я. У стані фізичного і психологічного спокою співвідношення магнію і кальцію становить 1:2 [8, 29].

Результати проведених досліджень свідчать про суттєві зміни у кальцієво-магнієвому співвідношенні, яке зростає у вагітних основної групи до 1:3,7 (у контрольній до 1:2,8), що є одним із доказів перебування вагітних–переміщених осіб у стані персистуючого стресу. Виявлені порушення є мікронутритивним підґрунтям збереження стану напруження, для якого притаманне підвищення вмісту внутрішньоклітинного Са при дефіциті магнію. Водночас залежність процесів засво-

ення Са клітинами від вмісту Mg є безперечною [20, 22, 23, 26, 29]. У разі магнієвого дефіциту порушується утилізація Са клітинами [20, 26].

Саме тому зміщення кальцієво-магнієвої рівноваги у бік Са вже створює умови для розвитку стресової реакції навіть за відсутності зовнішніх чинників. Прогресуючий і довготривалий дефіцит Mg є причиною так званої кризи низького рівня магнію / високого рівня стресу (англ. – low magnesium-high stress crisis). В окремих випадках це призводить до раптової смерті [1, 4, 8, 10, 11, 14, 20, 27].

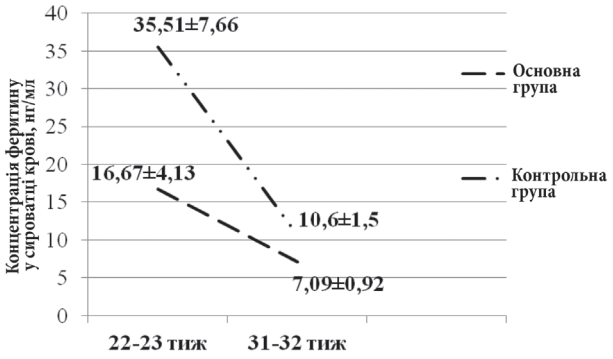
Ураховуючи швидкість змін і напруженість функціонування органів і систем, що спостерігається у жіночому організмі під час фізіологічної гестації [2, 9, 11, 15, 20], вагітність сама по собі є своєрідним фізіологічним стресом. Адже навіть при фізіологічному її перебігу значно зростає ризик виникнення системного запалення, атеросклеротичних процесів, тромботичних порушень гемостазу, підвищується ризик порушень толерантності до глюкози з маніфестацією гестаційного діабету та метаболічного синдрому [10, 23, 28–30]. Саме тому достатню концентрацію Mg ціла низка авторів розглядає як гарантію фізіологічного функціонування центральної та периферійної нервової систем, а отже – й регуляції судинного тонусу з поліпшенням кровотоку у судинах плаценти, нормалізації тонусу матки, підвищення стійкості тканин плода, особливо нервової, до гіпоксії [8, 10, 14, 20, 27].

Одна з найважливіших ролей Mg – його природні антистресові властивості: гальмування розвитку процесів збудження у центральній нервовій системі, зниження чутливості організму до зовнішніх негативних впливів. Дефіцит магнію зазвичай сприяє зниженню еластичності еритроцитів, що ускладнює їхнє проходження по капілярах, порушуючи мікроциркуляцію та скорочуючи життя еритроцитів, що клінічно реалізується картиною залізодефіцитної анемії [10]. У разі нестачі цього мікроелемента прискорюється процес старіння, оскільки він бере участь у синтезі ДНК і РНК. Магній є стабілізатором мітозу та мейозу, внаслідок яких народжується здорова дитина [10, 14, 20]. За даними І.Ю. Фофанової (2013) [23], Mg-дефіцитний стан у загальній популяції діагностують у 16–42% населення. З 1995 року експерти ВООЗ класифікують магнієву недостатність як захворювання (Е 61.2), проте діагностика цього захворювання в рутинній практиці викликає значні труднощі, оскільки Mg^{2+} постійно вивільняється з депо, попереджаючи зниження концентрації мікроелемента у крові, і лабораторна нормомагніємія зовсім не виключає можливості його дефіциту.

Недостатня кількість Mg, що притаманна вагітним основної групи, на тлі антагонізму з іонами кальцію, може бути однією з патогенетичних ланок підвищення скоротливої спроможності гладком'язових тканин матки на тлі оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції з подальшим розвитком передчасної скоротливої діяльності, прееклампсії і еклампсії, метаболічного синдрому, гестаційного діабету, відшарування хоріона або плаценти, порушення пологової діяльності, затримки росту плода тощо [4, 12, 16, 28–30].

За даними сучасних авторів [5, 24, 25], прихований дефіцит заліза в усьому світі має майже 1/5 частина людства, найбільш вразливими є жінки репродуктивного віку та діти. Клінічним проявом маніфестації дефіциту заліза є ЗДА [5, 13, 18,], питома вага якої у структурі всіх анемій сягає близько 80%.

Як свідчать результати проведених досліджень, у вагітних контрольної групи середній показник рівня гемоглобіну сягає 113,43±6,77 г/л, що відповідає межам фізіологічної норми. Водночас, для вагітних основної групи притаманне достовірне зниження вмісту гемоглобіну (90,67±8,7 г/л) до показників ЗДА легкого ступеня, що є на 25,1% нижчим, ніж у групі контролю. При цьому достовірної різниці у кількості



Динаміка концентрації феритину у сироватці крові вагітних груп дослідження

еритроцитів у вагітних досліджуваних груп не виявлено, що свідчить про зниження насиченості еритроцитів гемоглобіном, і розцінювалось як ознака довготривалості патологічного процесу та хронічного стресу, який посилює еритропоез.

Дефіцит заліза в організмі вагітних зумовлений не лише його втратами внаслідок підвищення проникності мембран еритроцитів та перерозподілення в організмі, але й, вочевидь, пов'язаний зі станом травного тракту, особливостями харчової поведінки, а також порушеннями мікронутритивного статусу, що передують вагітності.

Ураховуючи той факт, що зниження гемоглобіну є діагностично пізньою ознакою маніфестної форми ЗДА, для визначення латентної та сублатентної стадії захворювання у вагітних досліджуваних груп оцінювали стан депо заліза за показниками сироваткового феритину [5].

Результати проведених досліджень підтверджують, що саме цей показник при ЗДА змінюється раніше за інші, а отже – є скринінг-тестом для ранньої діагностики латентної стадії патологічного процесу [2, 5, 13, 17, 18]. Вміст феритину у сироватці крові вагітних–переміщених осіб, за результатами наших досліджень, уже у 22–23 тиж сягав 16,67±4,13 нг/мл (група контролю – 35,51±7,66 нг/мл; $p<0,05$), що на 33,32% менше щодо нижньої межі фізіологічної норми у II триместрі та на 113,01% менше, ніж у групі контролю. Аналогічна тенденція зберігається щодо показників феритину у вагітних основної групи у III триместрі вагітності. Так, у 31–32 тиж він сягав 7,09±0,92 нг/мл (група контролю – 10,6±1,5; $p<0,05$), що достовірно нижче аналогічного показника у групі контролю та становить лише 70,9% фізіологічної норми у III триместрі.

Отже, динамічна пряма концентрації сироваткового феритину (малюнок) у вагітних основної групи має більш пологий ухил, що відображає напруження компенсаторно-пристосувальних механізмів жінки і прогресуючого виснаження депо заліза.

У патогенезі розвитку залізодефіциту під час вагітності одну з провідних ролей відіграє порушення транспорту заліза. Основний трансфер заліза забезпечує трансферин – білок сироватки крові, який синтезується у печінці, лімфоїдній тканині, грудній залозі та яєчниках [5]. Кожна молекула трансферину може зв'язати і забезпечити трансфер лише двох молекул тривалентного заліза, тому у фізіологічному стані трансферин є насичений залізом лише на 30%. Саме трансферин забезпечує транспорт заліза до еритрокаріоцитів кісткового мозку та депо у тканинах, а також виконує його зворотний транспорт із макрофагів і депо у місця синтезу залізовмісних з'єднань. В умовах хронічної гіпоксії, пов'язаної з дефіцитом заліза і зниженим вмістом гемоглобіну, для забезпечення життєдіяльності макроорганізму відбувається підвищення вмісту трансферину [5, 13, 18].

Проведені дослідження свідчать про значне (на 37,8%) і достовірне підвищення концентрації трансферину у сироватці крові вагітних основної групи (551,34±20,12 мг/дл; 403,51±31,55 мг/дл – група контролю; $p<0,05$), що є однією з ознак суттєвого виснаження депо заліза в організмі вагітної, яка передує маніфестації ЗДА, тобто є маркером латентного залізодефіциту [18]. Визначені закономірності є підставою розглядати статус внутрішньо переміщеної особи як фактор ризику щодо раннього розвитку і прогресування ЗДА під час вагітності.

ВИСНОВКИ

1. Для вагітних з групи внутрішньо переміщених осіб є характерним:

– мікронутритивний дисбаланс зі значним зсувом кальцієво-магнієвої рівноваги у бік кальцію;

– дефіцит заліза та порушення його метаболізму у формі достовірного і раннього виснаження депо, що проявляється зниженням концентрації феритину та підвищенням вмісту трансферину.

2. Вагітні з числа внутрішньо переміщених осіб потребують діагностики і відновлення порушень мікронутритивного статусу на етапі прегравідарної підготовки та під час вагітності з включенням препаратів магнію та кальцію.

3. Для ранньої діагностики латентної та сублатентної стадії залізодефіцитної анемії всім внутрішньо переміщеним вагітним у якості скринінгу слід проводити визначення вмісту феритину і трансферину.

4. Вагітні з числа внутрішньо переміщених осіб потребують профілактики залізодефіциту протягом усієї вагітності шляхом призначення залізовмісних препаратів.

Влияние микронутриентного статуса на течение беременности у женщин–перемещенных лиц

И.А. Жабченко, Н.Г. Корниец, С.В. Тертычная-Телюк

Наименее исследованной проблемой современного акушерства является психологическое состояние во время беременности и родов у женщин, подвергшихся воздействию негативных событий современности, в частности военной агрессии, ведь именно гормоны стресса вызывают срыв адаптации, метаболические расстройства, что и обусловило направление, цель и задачи работы.

Цель исследования: изучение особенностей течения беременности и родов, связанных с психоэмоциональным состоянием и микронутритивным статусом у женщин–перемещенных лиц, для дальнейшего совершенствования программ антенатального наблюдения.

Материалы и методы. Для достижения цели исследования было проведено динамическое проспективное клинико-параклиническое обследование 96 беременных–временно перемещенных лиц со сроком гестации более 22 нед (основная группа), которые лечились и рожали в Центральной городской больнице в г. Рубежное и перинатальном центре в г. Северодонецке Луганской области. В контрольную группу вошли 39 случайно отобранных беременных, которые живут в районах, постоянно находившихся под контролем Украины.

Все женщины были обследованы (клинико-лабораторное и специальное акушерское обследование). Концентрация в сыворотке крови кальция, магния, трансферрина и ферритина была определена с использованием метода твердофазного иммуноферментного анализа и турбидиметрического метода.

Результаты. В основной группе беременных концентрация кальция в сыворотке крови по сравнению с физиологическими нормами была больше на 19,2%. Это на 9,6% выше по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе женщин. В то же время беременные в основной группе имели низкую концентрацию магния. Характерен был дефицит железа и нарушение его метаболизма в виде снижения концентрации ферритина и повышении содержания трансферрина. Лабораторные признаки истощения железного депо обнаружены у 72,9% беременных среди внутренне перемещенных лиц, а у 15,6% из них дефицит железа зарегистрирован уже в I триместре беременности.

Заключение. Принимая во внимание выявленные закономерности, необходимо классифицировать беременных из числа перемещенных лиц как группу повышенного риска в отношении развития акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова*: беременность, осложнения, нутритивный статус, минеральный обмен, вынужденно перемещенные лица.*

Influence of the micronutrient status on the course of pregnancy in women–displaced persons

I.A. Zhabchenko, N.G. Korniets, S.V. Tertychna-Telyuk

The less investigated problem of modern obstetrics is psychological condition of women during pregnancy and labors, who were affected by negative influence of nowadays, especially the military aggression, because precisely stress hormones determine the failure of adaptation, metabolic disorders, which determined the direction, the aim and the task of the work.

The objective: to investigate peculiarities of course of pregnancy and labors associated with psycho-emotional state and micronutrient status in pregnant women-displaced persons for further improvement of programmes for antenatal observation.

Materials and methods. In order to reach the research objective, a dynamic prospective clinical-paraclinical examination of 96 pregnant women (experimental group) – displaced persons with gestation period of more than 22 weeks who have been treated and gave birth to their children in the Central Municipal Hospital in Rubizhne and perinatal centre in Severodonetsk, Lugansk region. The control group consists of 39 randomly selected pregnant women for the purposes of prospective research that are living in the areas under the control of Ukraine government.

All pregnant women were examined (clinical-laboratory and special midwifery examinations). Concentration in the blood serum of calcium, magnesium, transferrin and ferritin was identified using the method of solid-phase immuno-ferment analysis and turbidimetric method.

Results. In the experimental group of pregnant women the concentration of calcium in the blood serum in comparison to the physiological standard was higher by 19,2% and by 9,6% higher if compared to the analogous indicator in the control group of pregnant women. At the same time, the pregnant women in the experimental group have low concentration of magnesium. Inherent in the phenomenon of iron deficiency and violation of its metabolism manifested by a decrease in the concentration of ferritin and increased content of transferring. Laboratory signs of depletion of iron depot are in 72,9% of pregnant women-displaced persons, and in 15,6% of them are registered already in the first trimester of pregnancy.

Conclusion. Taking into account the identified patterns, it is useful to categorise the pregnant women from among the displaced persons as the group of high risk with respect to the development of obstetric and perinatal complications.

Key words: *pregnancy, complication, nutritional status, mineral metabolism, forced displaced persons.*

Сведения об авторах

Жабченко Ирина Анатольевна – Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины, 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (067) 504-35-18. *E-mail: izhab@ukr.net*

Корниец Нелля Григорьевна – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Луганский государственный медицинский университет», 93012, г. Рубежное, ул. Строителей, 32; тел.: (050) 672-07-10. *E-mail: kornietsnellia@gmail.com*

Тертичная-Телюк Светлана Викторовна – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Луганский государственный медицинский университет», 93012, г. Рубежное, ул. Строителей, 32; тел.:(050) 622-04-43. *E-mail: svetlana.tertichnaya@gmail.com*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анохин А.Ю. Роль дефицита магния как проблема стресса и дезадаптации. / А.Ю. Анохин // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки. Материалы V Международной научно-практической конференции. – 2014. – С. 51–53.
2. Веропотвелян П.Н. Важность микронутриентов при беременности / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй, Н.С. Холодова // Здоровье женщины. – 2014. – № 8 (94). – С. 57–64.
3. Вдовиченко Ю.П. Анемія вагітних – фактор ризику розвитку акушерської та перинатальної патології (огляд літератури) / Ю.П. Вдовиченко, О.М. Гопчук // Здоровье женщины. – 2016. – № 3. – С. 62–65.
4. Влияет ли содержание магния на течение беременности: мнение экспертов. Медичні аспекти здоров'я жінки – 2017. – № 3 (108). – С. 10–13.
5. Гайдукова С.В. Современная тактика лечения железодефицитной анемии / С.Н. Гайдукова, С.В. Выдыборец //Здоровье женщины. – 2017. – № 7 (123). – С. 25–31.
6. Ганчева Е.В. Показатели минерального обмена в системе мать–плод при пиелонефрите беременных / Е.В. Ганчева // Здоровье женщины. – 2015. – № 5 (101). – С. 93–96.
7. Голубенко М.Ю. Вміст мікро-, макроелементів в крові вагітних з пієлонефритом, які проживають в Одеському регіоні, на фоні плацентарної дисфункції / М.Ю. Голубенко // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 6. – С. 46–47.
8. Горшкова В.В., Ковалева А.А. Взаимосвязь магния и кальция в условиях стресса. https://www.scienceforum.ru/2016/2142/19821
9. Громова О.А. Витамины и микроэлементы в преконцепции, при беременности и у кормящих матерей. Клиническая фармакология. Обучающие программы ЮНЕСКО: пособие для врачей [Под ред. В.М. Сидельниковой]. – М., 2006. – 124 с.
10. Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии / К. Дадак // Акушерство, Гинекология, Репродукция. – 2013. – Т. 7, № 2. – С. 6–14.
11. Дикке Г.Б. Роль магния при физиологической беременности: контраверсии доказательства / Г.Б. Дикке // Медицинский сонет. – 2016. – № 19. – С. 96–102.
12. Жабченко І.А. Роль гормонального та обмінного дисбалансу в розвитку порушень обтураційної функції шийки матки та способи його корекції / І.А. Жабченко, В.Ф. Олешко // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2017. – № 2 (107). – С. 5–14.
13. Занько С.Н. Анемия беременных: нерешенные проблемы / С.Н. Занько, В.С. Петухов // Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2015. – № 1. – С. 5–11.
14. Макаров И.О. Возможность применения сульфата магния в качестве нейропротектора при развитии преждевременных родов / И.О. Макаров, Е.И. Боровкова // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2013. – Т. 7, № 1. – С. 41–44.
15. Макацария А.Д. Распространенность дефицита магния у беременных женщин / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, Э.М. Джобава // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – № 5 (11). – С. 25–34.
16. Маркін Л.Б. Надання допомоги вагітним з істміко-цервікальною недостатністю за наявності нутритивної магнієвої недостатності / Л.Б. Маркін, К.Л. Шатилович, Г.Я. Кунинець, А.І. Попович, У.Є. Прокіп // Здоровье женщины. – 2018. – № 1 (127). – С. 48–52.
17. Наказ МОЗ України № 709 від 02.11.2015 р. «Залізодефіцитна анемія».
18. Радзинский В.Е. Железный щит репродуктивного здоровья. Терапевтические стратегии при железодефицитной анемии / В.Е. Радзинский, Т.В. Галина, Т.А. Добрецова // Репродуктивна ендокринологія. – 2017. – № 3 (35). – С. 74–80.
19. Семенова М.В. Состояние плаценты при железодефицитной анемии у беременных / М.В. Семенова // Морфологические ведомости. – 2007. – № 1 (1–2). – С. 218–219.
20. Серов В.Н. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных / В.Н. Серов, Д.В. Блинов, У.В. Зимовина, Э.М. Джобава // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 4. – С. 33–40.
21. Стрюк Р.И. Профилактика и лечение нарушений кальциево-фосфорного обмена при беременности / Р.И. Стрюк // Клиницист. – 2008. – № 2. – С. 51–54.
22. Терещенко Е. Магний и беременность: известные и новые факты / Е. Терещенко // Здоров'я України. – 2017. – С. 10–11.
23. Фофанова И.Ю. Дефицит магния и его связь с акушерской патологией / И.Ю. Фофанова // Медицинский совет. – 2013. – № 5. – С. 102–109.
24. Benoist B. [ed.] et al. Worldwide prevalence of anemia 1993–2005. WHO global database of anemia. Geneva. World Health Organization, 2008.
25. Breymann C. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and postpartum / C. Breymann, C. Honegger, W. Holzgreve, D. Surbek // Arch. Gynecol. Obstet. – 2010. – № 282 (5). – P. 577–580.
26. Carolyn Dean. The Magnesium Miracle, Second Edition, 2017.
27. Doyle L.W. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus / L.W. Doyle, C.A. Crowther, P. Middleton, S. Marret, D. Rouse // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2009. – Issue 1. Art. No.: CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub 3.
28. Gunther T. The biochemical function of Mg2+ in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance / T. Gunther // Magnes Res. – 2010. – № 23 (1). – P. 5–18.
29. Rayssiguier Y. Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation / Y. Rayssiguier, P. Libako, W. Nowacki et al. // Magnes. Res. – 2010. – № 23 (2). – P. 154–159.
30. Schlegel R.N. Maternal hypomagnesemia causes placental abnormalities and fetal and postnatal mortality / R.N. Schlegel, J.S. Cuffe, K.M. Moritz, T.M. Paravicini // Placenta. – 2015, Jul. – № 36 (7). – P. 750–758.
31. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. – Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2017 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Статья поступила в редакцию 10.12.2018

УДК 618.3/.7-06:[616.8-009.24-036.4-039.35:616.151.5]-071.1-084

Профілактика акушерської та перинатальної патології у жінок із повторною прееклампсією та тромбофіліями в анамнезі

Д.О. Говсєєв
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ
Міський клінічний пологовий будинок № 5 м. Києва

Мета дослідження: **розроблення та впровадження патогенетично обґрунтованої терапії у жінок із повторною прееклампсією та тромбофіліями в анамнезі.**
Матеріали та методи. **Було проведено клініко-гемостазіологічне обстеження 150 пацієнток. До ретроспективної групи увійшли 60 жінок із прееклампсією і/або втратою плода в анамнезі. Ретроспективну групу було розподілено на дві підгрупи: підгрупа I – 30 пацієнток із втратою плода, у яких прееклампсію діагностували до 29 тиж; підгрупа II – 30 пацієнток, які були розроджені у термін від 29 до 34 тиж у зв'язку з прееклампсією, що почалась.**
Результати. **Результати проведених досліджень свідчать, що у патогенезі прееклампсії, у тому числі і повторної, суттєву роль відіграють тромботичні фактори спадкового та коморбідного характеру. Удосконалений нами алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє попередити розвиток гемостазіологічних порушень, повторної прееклампсії та перинатальної патології.**
Заключення. **Широке використання даного комплексу у практичній охороні здоров'я дозволить покращити наслідки перебігу вагітності та пологів у жінок груп високого ризику.**
Ключові слова: *прееклампсія, профілактика, гемостаз.*

Вивчення проблеми прееклампсії (ПЕ), як і раніше, залишається актуальним, оскільки вона є основною причиною материнських і перинатальних втрат, посідає суттєве місце серед ускладнень, що негативно впливають на репродуктивне здоров'я матері і дитини [1–3]. Крім того, актуальність цієї проблеми зумовлена також негативними віддаленими наслідками прееклампсії для материнського організму [4–6]. На думку багатьох авторів [7–10], у більшості жінок, що перенесли дане акушерське ускладнення, формуються хронічна патологія нирок, гіпертонічна хвороба, ендокринні порушення, проте дані про частоту повторної прееклампсії є дуже суперечливими і мають достатньо дискусійний характер. До сьогодні немає чітких критеріїв і тестів, за допомогою яких можна було б оцінити ризик розвитку повторної прееклампсії, прогнозувати перебіг вагітності і пологів у жінок цієї групи.

Незважаючи на численні наукові дослідження щодо проблем прееклампсії, багато питань залишаються до кінця не вирішеними. На нашу думку, у першу чергу це стосується вивчення основних аспектів патогенезу повторних ускладнень та розроблення патогенетичного підходу до їхньої профілактики.

Мета дослідження: розроблення та впровадження патогенетично обґрунтованої терапії у жінок із повторною прееклампсією та тромбофіліями в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено клініко-гемостазіологічне обстеження 150 пацієнток. До ретроспективної групи увійшли 60 жінок із ПЕ і втратою плода в анамнезі. Ретроспективну групу було розділено на дві підгрупи:

– підгрупа I – 30 пацієнток із втратою плода, у яких ПЕ діагностували до 29 тиж;

– підгрупа II – 30 пацієнток, які були розроджені у термін від 29 до 34 тиж у зв'язку з ПЕ, що почалася.

Вік обстежених коливався від 20 до 40 років. Усіх пацієнток обстежено ретроспективно; обстеження включало клінічні, лабораторні та інструментальні методи, аналіз акушерсько-гінекологічного, тромботичного, у тому числі і родинного тромботичного анамнезу.

У проспективну частину дослідження з ретроспективної було включено 30 пацієнток із ПЕ в анамнезі, які звернулися на етапі планування вагітності (Іа підгрупа), а також 30 пацієнток із ПЕ в анамнезі, які звернулися вже будучи вагітними (на терміні від 6 до 13 тиж), – IIа підгрупа. Усі пацієнтки Іа підгрупи спостерігалися з фертильного циклу, а пацієнтки IIа підгрупи – з моменту звернення; проводилася комплексна профілактична підготовка до вагітності залежно від результатів клініко-гемостазіологічного обстеження і анамнестичних даних. Пацієнтки проспективної групи спостерігалися протягом усього гестаційного періоду до розродження.

До контрольної групи увійшли 30 жінок із неускладненим перебігом вагітності, необтяженим акушерсько-гінекологічним і тромботичним анамнезом.

Консультування, клініко-гемостазіологічне обстеження, ведення вагітності, необхідне лікування, розродження проводили на базі пологового будинку № 5 м. Києва.

Клінічне обстеження пацієнток включало збір особистого і родинного анамнезу, оцінювання менструальної і репродуктивної функцій, вивчення акушерсько-гінекологічного і тромботичного анамнезу, екстрагенітальної патології; особливу увагу приділяли аналізу особливостей перебігу попередніх вагітностей, що ускладнилися ПЕ. У проспективно обстежених групах здійснювали динамічний контроль перебігу даної вагітності і її результатів для матері і плода. Лабораторне обстеження включало динамічне оцінювання загального аналізу крові, загального аналізу сечі, біохімічного аналізу крові. У всіх пацієнток було проведено:

– дослідження системи гемостазу, включаючи стандартну коагулограму, тромбоеластографію (ТЕГ),

– оцінювання функції тромбоцитів,

– визначення глобальної функції протеїну С,

– визначення рівнів D-димеру, розчинних комплексів мономерів фібрину (РКМФ), гомоцистеїну, АФА і їхніх кофакторів,

– визначення генетичних форм тромбофілії, генетичних поліморфізмів компонентів системи гемостазу, у тому числі поліморфізмів прозапальних цитокінів.

Критеріями включення у дослідження були:

– пацієнтки, які планують вагітність або вже вагітні (термін вагітності до 12 тиж) у віці від 18 до 40 років,

– наявність обтяженого акушерського анамнезу: попередня(і) вагітність(і) була(и) ускладнена(і) ПЕ,

– добровільна згода на участь у дослідженні: підписання форми інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були:

– супутня тяжка екстрагенітальна патологія (ниркова недостатність, печінкова недостатність, артеріальна гіпертензія, що резистентна до терапії, некомпенсовані вади серця, серцева недостатність, психічні розлади, туберкульоз, злоякісні новоутворення тощо), за наявності якої вагітність протипоказана;

– хронічний алкоголізм, зловживання препаратами або наркотична залежність, психічні захворювання, тяжкі неврози або будь-які інші стани, які, на думку дослідника, могли призвести до недотримання умов справжнього протоколу;

– будь-які клінічно значущі стани, які, на думку дослідника, могли вплинути на безпеку обстежуваної, результати оцінювання, що проводяться у рамках дослідження, або порушити процес проведення дослідження;

– захворювання, що є в даний час, або стани, які могли вплинути на інтерпретацію даних з безпеки і ефективності досліджуваної терапії або що є протипоказанням до неї: ознаки кровотечі або підвищений ризик кровотечі, пов'язаний з порушенням гемостазу, за винятком ДВС-синдрому;

– органічні пошкодження зі схильністю до кровоточивості (наприклад гостра виразка шлунку або дванадцятипалої кишки);

– індукована для гепарину тромбоцитопенія (типу II);

– травми або оперативні втручання на ЦНС в анамнезі;

– септичний ендокардит;

– тромбоцитопенія <100/мкл, не пов'язана з ДВС-синдромом;

– гіперчутливість до одного або більше з досліджуваних препаратів або їхніх компонентів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати аналізу сучасної літератури [1–10] та проведених досліджень свідчать, що основними ланками патогенезу ПЕ є:

– дефекти глибини інвазії трофобласта і формування плаценти;

– ішемія плаценти, що розвивається унаслідок порушення процесів плацентації;

– тотальна ендотеліальна дисфункція як результат формування системної запальної відповіді організму вагітної;

– плацентарні чинники, що забезпечують взаємозв'язок між локальною гіпоксією плаценти та розвитком системної запальної відповіді при гестозі. Незважаючи на багаточисленні дослідження, ця ланка, що поєднує так званий чинник «Х», поки залишається загадкою.

Виходячи зі всіх описаних вище механізмів, що беруть участь у патогенезі розвитку ПЕ, можна зробити висновок, що терапія, яка застосовується у таких випадках, має бути багатогранною, справляти протитромботичні і нетромботичні ефекти. Такою терапією є використання низькомолекулярних гепаринів (НМГ):

– нетромботичні ефекти (протизапальний, антицитокіновий) реалізуються в основному на ранніх термінах вагітності – найбільш патогенетично обґрунтовані з метою профілактики відшарування хоріона,

– протитромботичні ефекти реалізуються на більш пізніх термінах, коли основним моментом патогенезу розвитку ускладнень стає тромбування мікросудин матково-плацентарного комплексу, і є найбільш патогенетично обґрунтованими для профілактики ЗРП і ПЕ.

У зв'язку з тим, що у дослідженні розглядаються питання тромбофілії, особливу увагу було приділено родинному тромботичному анамнезу пацієнток – тромботичним ускладненням у кровних родичів, що виникли у віці до 55 років.

Найпоширенішою патологією під час аналізу родинного тромботичного анамнезу є варикозне розширення вен нижніх кінцівок – 56,7%. На другому місці за частотою зустрічальності знаходиться інфаркт міокарда – 43,3%. Інсульт у родичів обстежених пацієнтів було відзначено у 36,7% випадків, а тромбоемболію легеневої артерії – у 10,0%. Також відзначено випадок декількох тромботичних ускладнень в одного з родичів.

Привертає на себе увагу і обтяжений родинний акушерський анамнез пацієнток ретроспективної групи. Обтяжений акушерський анамнез у кровних родичів виявляли у 66,7% пацієнток: у 46,7% – з I підгрупи і у 20,0% – з II підгрупи. Найчастішим акушерським ускладненням в обох підгрупах була ПЕ.

Що ж до особистого акушерського анамнезу пацієнток ретроспективної групи, то загрозу переривання вагітності у I, II підгрупах і загалом у ретроспективній групі виявлено у 100% пацієнток, ЗРП – у 80,0%, 30,0% і 53,3% відповідно; передчасні пологи і антенатальну загибель плода – у 23,3% та 70,0%, 46,7% і у 16,7%, 0% та 6,7% відповідно.

Викладені вище дані дозволяють дійти висновку про роль тромбофілії у патогенезі розвитку ПЕ: частота тромбофілії у пацієнток ретроспективної групи достовірно вище, ніж у пацієнток контрольної групи. Отже, стоїть питання доцільності патогенетично обґрунтованих заходів профілактики даних ускладнень.

У даному дослідженні проводили патогенетичну протитромботичну терапію з метою профілактики акушерських ускладнень з фертильного циклу і з I триместра гестації. Зрозумілий той факт, що терапія має бути диференційованою залежно від дефектів гемостазу, проте у цьому дослідженні як базисна терапія були використані протитромботичні препарати – НМГ і ацетилсаліцилова кислота з фертильного циклу (за наявності високих рівнів маркерів тромбофілії), дози і тривалість зазвичай підбиралися індивідуально – з урахуванням ступеня ризику ускладнень і виявлення порушень у системі гемостазу.

Пацієнткам проспективної групи була призначена терапія: НМГ, антиоксиданти, вітаміни групи В, фолієва кислота, починаючи з фертильного циклу, ацетилсаліцилова кислота (за показаннями за винятком I триместра вагітності і періоду лактації), препарати прогестерону за показаннями. Доза НМГ варіювала від мінімальної профілактичної до повної терапевтичної з урахуванням контролю змін стану системи гемостазу у динаміці. Препарат застосовували підшкірно 1–2 рази на добу. За добу до операції НМГ відміняли, щоб уникнути ризику геморагічних ускладнень, через 8 год після операції терапія була продовжена протягом 10 днів післяопераційного періоду з подальшим оцінюванням параметрів системи гемостазу. Крім того, високі дози фолієвої кислоти (5 мл) і В-вітамінний комплекс застосовували з метою корекції гіпергомоцистеїнемії. Ацетилсаліцилову кислоту у низьких дозах (50–75 мл на добу) призначали при гіперагрегації тромбоцитів за умови регулярного контролю їхньої функції у пацієнток із антифосфоліпідним синдромом (АФС). Терапію ацетилсаліциловою кислотою починали з фертильного циклу, потім проводили протягом II і III триместрів вагітності і продовжували максимально до 34–35-го тижня вагітності. За наявності вираженої гіперагрегації тромбоцитів низькі дози ацетилсаліцилової кислоти також використовували і в I триместрі вагітності.

Для сприятливого розвитку вагітності необхідна достатня кількість гормону жовтого тіла – прогестерону, оскільки окрім ендокринних ефектів даний гормон має безліч імунних ефектів – імуносупресивну активність, що інгібує проліферацію лімфоцитів при стимуляції з прозапальними цитокінами, що призводить до пошкодження ендотеліальних клітин і, як результат, ендотеліопатії. Вторинний дефіцит прогестерону при АФС може відігравати важливу роль у патогенезі ПЕ та невиношування вагітності у пацієнток із АФС [3].

Отже, окрім наведених вище методів терапії, до комплексу патогенетичної профілактики включали препарати натурального мікронізованого прогестерону.

Як було відзначено раніше, у пацієнток досліджуваної групи наявність тромбофілічних станів діагностували ще до початку терапії з метою прогнозування вірогідності розвитку ускладнень під час вагітності і доцільності призначення антитромбофілічної терапії, а потім і контролю ефективності і безпеки лікування, а також дози антикоагулянтів.

Важливим оціночним критерієм ефективності даної терапії є зниження рівня аж до повної нормалізації молекулярних маркерів тромбофілії, насамперед D-димеру, і нормалізація агрегаційної активності тромбоцитів. Надалі у всіх пацієнток проводили постійний моніторинг рівнів маркерів тромбофілії, незважаючи на нормалізацію показників вже через 10 днів від початку терапії. Причому під час даної терапії до III триместра рівні маркерів у пацієнток проспективної групи були зіставні з такими у пацієнток контрольної групи.

Окрім моніторингу лабораторних даних, пацієнткам проспективної групи проводили контроль ефективності терапії клініко-функціональними методами. Наприклад, для оцінювання стану матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку у терміні 30–32, 34–36 тиж і 38 тиж проводили УЗД з допплерометрією.

Фіксували наступні результати перебігу вагітностей у пацієнток даної групи:

– ЗРП спостерігали у 10,0% пацієнток: у 3,3% пацієнток із підгрупи Іа і у 6,7% – з ІІа підгрупи;

– загрозу переривання вагітності у проспективній групі пацієнток виявляли також у 10,0%: 3,3% і 6,7% у підгрупах Іа і ІІа відповідно;

– дострокового розродження у Іа підгрупі не було в жодної з пацієнток, у підгрупі ІІа – у 2 (6,7%), у контрольній групі так само – не відзначено в жодної з пацієнток.

Розподіл даних щодо ПЕ середнього ступеня тяжкості був наступним: І підгрупа – 0, ІІ підгрупа – 6,7% і контрольна група – 0 відповідно. ПЕ середнього і тяжкого ступеня вдалося запобігти, тоді як ПЕ легкого ступеня фіксували лише у 6,7% пацієнток ІІа підгрупи; ні у Іа підгрупі, ні у контрольній групі випадків ПЕ не виявлено.

Отже, число акушерських ускладнень значно вище у підгрупі пацієнток, спостереження яких почалося вже у період вагітності, а не з фертильного циклу (як у підгрупі Іа).

Народилося 60 живих дітей із середньою масою тіла 3250±250 г, зріст – 51±2,0 см, оцінка за шкалою Апгар у 76,7% – 8–9 балів і у 23,3% – 7–8 балів. Ранній неонатальний період проходив без особливостей.

Що стосується подальшого спостереження і терапії пацієнток проспективної групи: як вже зазначали вище, за добу до операції препарати НМГ відміняли, відновлюючи терапію через 8 год після операції. Причому дози НМГ варіювали залежно від наявності тромботичного анамнезу пацієнток: при обтяженому анамнезі пацієнтки отримували препарати у дозі 0,6–0,9 мл, при необтяженому – 0,3 мл.

Усіх пацієнток спостерігали у ранній і пізній післяпологовий період, проводили аналіз клінічних симптомів і контроль молекулярних маркерів тромбофілії. До 8–10-ї доби після операції значення останніх знижувалися, так само, як і показники внутрішньосудинного згортання. Тромбогеморагічних ускладнень (післяпологова кровотеча, гематометра, субінволюція матки) не виявлено в жодної з пацієнток, так само не було різниці і в об'ємі крововтрати між пацієнтками проспективної і контрольної груп, як і в необхідності гемотрансфузії. Це свідчить про безпеку вживання НМГ під час вагітності і в післяпологовий період.

Ранній початок терапії дозволив достовірно поліпшити перинатальні результати у даної групи пацієнток, які достовірно зіставні з такими у контрольній групі.

Своєчасно почата з фертильного циклу або ранніх термінів вагітності комплексна профілактика дозволила досягти сприятливих результатів вагітностей у пацієнток із обтяженим акушерським анамнезом – з ПЕ в анамнезі.

Отже, основні принципи профілактики повторних ПЕ виглядають таким чином:

– своєчасний початок профілактики (ідеально – з фертильного циклу або, принаймні, до завершення процесів інвазії трофобласта і плацентації);

– основним препаратом патогенетично обґрунтованої профілактики є НМГ;

– необхідний постійний контроль доз, ефективності і безпеки терапії НМГ при використанні маркерів тромбофілії, насамперед D-димеру, з інтервалом 2–3 тиж, а за необхідності – ще частіше, залежно від показників гемостазіограми і клінічної картини;

– у деяких пацієнток необхідне використання препаратів мікронізованого прогестерону;

– диференційований підхід до підготовки і ведення вагітності залежно від виявленої форми тромбофілії та наявність додаткових чинників ризику. Окрім НМГ при гіперагрегації тромбоцитів, при АФС за наявності поліморфізмів тромбоцитарних рецепторів пацієнткам призначали ацетилсаліцилову кислоту у дозі 50–75 мл на добу. Максимальний період терапії препаратом тривав від фертильного циклу до максимум 34–35 тиж гестації – для кожної пацієнтки термін лікування був індивідуальний.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що у патогенезі прееклампсії, у тому числі і повторної, суттєву роль відіграють тромботичні фактори спадкового та коморбідного характеру. Удосконалений нами алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє попередити розвиток гемостазіологічних порушень, повторної прееклампсії та перинатальної патології. Широке використання даного комплексу у практичній охороні здоров'я дозволить покращити наслідки перебігу вагітності та пологів у жінок груп високого ризику.

Профилактика акушерской и перинатальной патологии у женщин с повторной преэклампсией и тромбофилиями в анамнезе

Д.А. Говсеев

Цель исследования: разработка и внедрение патогенетически обоснованной терапии у женщин с повторной преэклампсией и тромбофилиями в анамнезе.

Материалы и методы. Было проведено клинико-гемостазиологическое обследование 150 пациенток. В ретроспективную группу вошли 60 женщин с преэклампсией и/или потерей плода в анамнезе. Ретроспективная группа была разделена на две подгруппы: подгруппа I – 30 пациенток с потерей плода, у которых преэклампсию диагностировали до 29 нед; подгруппа II – 30 пациенток, которых родоразрешили в срок от 29 до 34 нед в связи с начавшейся преэклампсией.

Результаты. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что в патогенезе преэклампсии, в том числе и повторной, существенную роль играют тромботические факторы наследственного и коморбидного характера. Усовершенствованный нами алгоритм диагностических и лечебно-профилактических мероприятий позволяет предупредить развитие гемостазиологических нарушений, повторной преэклампсии и перинатальной патологии.

Заключение. Широкое использование данного комплекса в практическом здравоохранении позволит улучшить исходы течения беременности и родов у женщин групп высокого риска.

Ключевые слова: *преэклампсия, профилактика, гемостаз.*

Prophylaxis of obstetric and perinatal pathology at women with repeated preeclampsia and thrombophilias in the anamnesis

D.A. Govseev

The objective: development and deployment of pathogenetically reasonable therapy at women with repeated preeclampsia and thrombophilias in the anamnesis.

Materials and methods. We conducted clinical-gemostasiological examination of 150 patients. The retrospective group was made by 60 women with preeclampsia and/or fetus loss in the anamnesis. The retrospective group is divided into 2 subgroups: subgroup of I – 30 patients with fetus loss at whom the preeclampsia took place till 29 weeks; a subgroup of II – 30 patients, which delivery from 29 to 34 weeks in connection with begun preeclampsia.

Results. Results of the conducted researches testify that in preeclampsia pathogenesis including repeated, the essential role is played by trombotical factors of heriditary and comorbidal character. The algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions improved by us allows to prevent development the gemostasiological of disturbances, repeated preeclampsia and perinatal pathology.

Conclusion. Wide use of this complex in practical health care will allow to improve outcomes of course of pregnancy and labors at women of groups of high risk.

Key words: *preeclampsia, prophylaxis, hemostasis.*

Сведения об авторе

Говсеев Дмитрий Александрович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцківський Б.М., Дашкевич В.Є. Ведення вагітності та пологів при прееклампсії, їх прогнозування, діагностика, лікування і профілактика / Метод. рекомендації. – К., 2009. – 32 с.
2. Степанковская Г.М., Венцковский Б.М. Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии. – К.: Здоров'я, 2010. – 672 с.
3. Венцківський Б.М., Запорожан В.М., Сенчук А.Я. Гестози вагітних: Навч. посібник. – К.: Аконіт, 2012. – 112 с.
4. Коломийцева А.Г. Поздние гестозы беременных // Вісник асоц. акушерів-гінекологів України. – 1999. – № 3. – С. 79–89.
5. Степанківська Г.К., Михайленко О.Т. Акушерство. – К.: Здоров'я, 2000. – 580 с.
6. Венцковский Б.М., Жегулович В.Г. Современные принципы лечения позднего токсикоза беременных // Лікування та діагностика. – 2007. – № 1. – С. 42–44.
7. Коломійцева А.Г., Діденко Л.В. Волемічні зміни у вагітних з прееклампсією // Зб. наук. праць Асоціації акуш.-гінекол. України. – К., 2002. – С. 51–55.
8. Кабанова Н.В., Захарченко Л.В. Безопасное материнство как актуальная проблема современного акушерства // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2009. – С. 292–295.
9. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 6–9.
10. Чайка В.К., Бабич Т.Ю., Белоусов Г.В. Программа охраны материнства и детства в семье (безопасное материнство) – профилактика акушерских и перинатальных потерь // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2009. – С. 460–463.

Статья поступила в редакцию 13.12.2018

УДК: 616.151.5-618.39

Патология гемостаза и невынашивание беременности

В.П. Вознюк[1], С.В. Бурнаева[1], Е.П. Вдовина[1], А.С. Янюта[2]
[1]ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», г. Киев
[2]ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Цель исследования: **определение характера нарушений в системе гемостаза у женщин с невынашиванием беременности (НБ) в I триместре гестации.**
Материалы и методы. **Обследовано 270 женщин. В анамнезе у всех обследованных женщин – привычное НБ в I триместре беременности. В ходе исследования проводили скрининговые и базисные тесты по оценке системы гемостаза.**
Результаты. **Сочетанные нарушения коагуляции составляют около 65,0% от всех гиперкоагуляционных состояний у женщин с НБ. У женщин с необъяснимыми рецидивирующими выкидышами определяются снижение агрегации тромбоцитов к аденозиндифосфорной кислоте и коллагену, тенденция к снижению адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов. Изолированные и сочетанные изменения функционального состояния тромбоцитов на фоне гипер- или гипокоагуляции отмечают более чем у половины женщин с НБ.**
Заключение. **Невынашивание беременности у женщин в I триместре в половине случаев происходит в условиях патологии гемостаза. Патология тромбоцитарного гемостаза выявлена у 74,0% женщин с невынашиванием беременности на ранних сроках.**
Ключевые слова: *гемостаз, невынашивание беременности, гиперкоагуляция, гипокоагуляция, тромбоциты.*

Невынашивание беременности (НБ) определяют как самопроизвольное прерывание беременности в различные сроки от зачатия до 37 нед. Частота невынашивания, по данным некоторых авторов [1], колеблется от 10 до 25% от всех беременностей.

Причины НБ могут быть различными. Это и эндокринные нарушения репродуктивной системы, поражение рецепторного аппарата эндометрия, истмико-цервикальная недостаточность, пороки развития матки, антифосфолипидный синдром и другие аутоиммунные нарушения.

Нарушения в системе гемостаза являются нередкой причиной НБ. Даже физиологически протекающая беременность сопровождается выраженными изменениями в свертывании крови. Chen L.B. и соавторы [3] отмечают, что в I триместре беременности у здоровых женщин повышается коагуляционная активность крови, развиваются разнонаправленные изменения фибринолиза. При этом антикоагулянтная активность повышается незначительно.

Цель исследования: определение характера нарушений в системе гемостаза у женщин с НБ в I триместре гестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 270 женщин, которые были направлены в клинику лечебно-профилактическими учреждениями г. Киева и страны, а также частными медицинскими центрами. Возраст обследованных женщин колебался от 20 до 32 лет. В анамнезе у всех обследованных женщин привычное НБ в I триместре беременности.

У обследованных в клинике женщин предварительно исключены такие причины НБ, как эндокринная патология, хронический эндометрит, инфекционные процессы, антифосфолипидный синдром, пороки развития матки, генетические аномалии.

В ходе исследования проводили следующие скрининговые коагулологические тесты, а именно определение:

- протромбинового времени (с вычислением протромбинового индекса),
- содержания фибриногена,
- времени рекальцификации плазмы,
- активированного частичного тромбопластинового времени,
- количества тромбоцитов в периферической крови,
- длительности капиллярного кровотечения,
- времени эуглобулинового лизиса,
- времени Хагеман-зависимого фибринолиза,
- времени спонтанного фибринолиза.

В базисное исследование гемостаза входили следующие тесты: определение активности факторов VIII, IX свертывания крови, фактора Виллебрандта; оценка функциональных свойств тромбоцитов под влиянием таких индукторов агрегации, как адреналин, ристоцетин, аденозиндифосфорная кислота (АДФ), кислота арахидоновая, коллаген; определение адгезивных свойств тромбоцитов.

Оценку агрегационных свойств тромбоцитов проводили с помощью оптического агрегометра «Tromlite» (Польша). Исследование коагулограммы, определение активности факторов свертывания крови выполняли с использованием коагулометра «Benk Elektronic» (Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 53,0% женщин с НБ на ранних сроках беременности выявлены нарушения в системе гемостаза. Отсутствие других очевидных причин НБ может свидетельствовать в пользу того, что именно гемостатический дисбаланс в половине случаев приводит к прерыванию беременности на ранних сроках.

В табл. 1 представлены: результаты обследования женщин с НБ, у которых выявлены гиперкоагуляционные изменения – нозологическая форма патологии, абсолютное количество женщин и их процентное количество по отношению ко всем гиперкоагуляционным состояниям.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что сочетанные нарушения коагуляции составляют около 65,0% от всех гиперкоагуляционных состояний у женщин с НБ. У 35,0% женщин с НБ с тромбофилическими состояниями выявлена гиперкоагуляция, обусловленная повышением активности факторов свертывания крови гиперактивацией тромбоцитов и депрессией фибринолиза.

В табл. 2 представлены: результаты обследования женщин с НБ, у которых выявлены гипокоагуляционные изменения – нозологическая форма патологии, абсолютное количество женщин и их процентное количество по отношению ко всем гипокоагуляционным состояниям.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее частой (около 53,0%) гипокоагуляционной патологией у женщин с НБ является нарушение функциональной активности тромбоцитов. Дисфункция тромбоцитов и гиперфибринолиз выявлены у 37,7% женщин этой группы с НБ. Остальные формы гипокоагуляции у женщин с НБ в I триместре диагностируют крайне редко (см. табл. 2).

Таблица 1

Гиперкоагуляционные состояния у женщин с невынашиванием беременности

Гиперкоагуляционное состояние	Количество женщин, n=82	Процент от общего количества женщин с гиперкоагуляцией
Повышение активности факторов свертывания крови	12	14,6
Повышение активности факторов свертывания крови и гиперагрегация тромбоцитов	24	29,3
Повышение активности факторов свертывания крови и депрессия фибринолиза	14	17,2
Гиперагрегационный синдром	12	14,6
Гиперагрегационный синдром и депрессия фибринолиза	3	3,7
Депрессия фибринолиза	5	6,1
Повышение активности факторов свертывания крови, депрессия фибринолиза и гиперагрегационный синдром	11	13,5

Таблица 2

Гипокоагуляционные состояния у женщин с невынашиванием беременности

Гипокоагуляционное состояние	Количество женщин, n=61	Процент от общего количества женщин с гипокоагуляцией
Дезагрегационная тромбоцитопатия	32	52,4
Дезагрегационная тромбоцитопатия и гиперфибринолиз	23	37,7
Коагулопатия	2	3,3
Коагулопатия и дезагрегационная тромбоцитопатия	2	3,3
Гиперфибринолиз	2	3,3

У женщин с необъяснимыми рецидивирующими выкидышами определяют снижение агрегации тромбоцитов к АДФ и коллагену, тенденцию к снижению адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов [6]. Физиологически протекающая беременность сопровождается определенными изменениями в гемостазе. Отмечается постепенный рост активности факторов VII, VIII, X, фактора Виллебрандта, повышение содержания фибриногена. Снижается активность физиологических антикоагулянтов. Фибринолитическая активность снижается, в первую очередь за счет плацентарного ингибитора активатора плазминогена (PAI-2). Важными механизмами сохранения гемостатического баланса являются локальные антикоагулянтные механизмы трофобластов плаценты. Локальный гемостаз в трофобластах характеризуется повышением экспрессии тканевого фактора и снижением экспрессии ингибитора тканевого фактора [2].

По данным T. Umazume и соавторов [5], на ранних сроках беременности количество тромбоцитарных агрегатов увеличивается в сравнении с содержанием таковых у небеременных женщин. У 15,0% женщин с НБ выявлен гиперагрегационный синдром. Эти данные сопоставимы с данными M.V. Rac и соавторов [8], которые отмечают, что синдром «липких» тромбоцитов является одной из «недооцененных» причин выкидышей в I триместре беременности.

У женщин с рецидивирующими выкидышами в I триместре беременности определяется значительное повышение агрегации тромбоцитов под влиянием арахидоновой кислоты [7], что может служить основанием для назначения ацетилсалициловой кислоты для профилактики сосудистых осложнений у беременных.

Данные о значительной роли тромбоцитов при патологии беременности, полученные нами в результате исследования, согласуются с исследованиями M.C. Valera и соавторов [4], которые акцентируют внимание на необходимости оценки функции тромбоцитов на разных сроках беременности.

Изолированные и сочетанные изменения функционального состояния тромбоцитов на фоне гипер- или гипокоагуляции отмечено более чем у половины женщин с НБ.

ВЫВОДЫ

Наряду с изученными причинами невынашивания беременности (НБ) на ранних сроках, исследованию которых уделялось и уделяется основное внимание в акушерской практике (инфекции, гормональный дисбаланс и др.), существуют менее очевидные причины НБ, а именно – нарушения в системе гемостаза. Более чем в половине случаев НБ в I триместре у женщин отмечаются гиперкоагуляционные или гипокоагуляционные изменения системы гемостаза. Патология тромбоцитарного гемостаза выявлена у 74% женщин с НБ на ранних сроках.

Патологія гемостазу і невиношування вагітності

В.П. Вознюк, С.В. Бурнаєва, О.П. Вдовіна, О.С. Янюта

***Мета дослідження*:** визначення характеру змін у системі гемостазу у жінок з невиношуванням вагітності (НВ) у I триместрі гестації.

Матеріали та методи. Обстежено 270 жінок. В анамнезі у всіх обстежених жінок – звичне НВ у I триместрі вагітності. Протягом дослідження проводили скринінгові та базисні тести з оцінювання системи гемостазу.

Результати. Поєднані порушення коагуляції становлять близько 65,0% від усіх гіперкоагуляційних станів у жінок з НВ. У жінок із непоясненними рецидивуючими викиднями визначаються зниження агрегації тромбоцитів до аденозиндифосфорної кислоти та колагену, тенденція до зниження адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів. Ізольовані та поєднані зміни функціонального стану тромбоцитів на тлі гіпер- або гіпокоагуляції спостерігаються більш ніж у половини жінок із НВ.

Заключення. Невиношування вагітності у жінок у I триместрі у половині випадків відбувається в умовах патології гемостазу. Патологія тромбоцитарного гемостазу виявлена у 74,0% жінок із невиношуванням вагітності на ранніх термінах.

Ключові слова: *гемостаз, невиношування вагітності, гіперкоагуляція, гіпокоагуляція, тромбоцити.*

Pathology of hemostasis and miscarriage

V.P. Vozniuk, S.V. Burnaeva, E.P. Vdovina, A.S. Yanyuta

The objective: to determine of the nature of disorders in a hemostasis system in women with miscarriage in during I trimester of pregnancy.
Materials and methods. 270 women were examined. Habitual miscarriage in during I trimester was noted in the anamnesis of all examined women. During the study screening and basic hemostatic tests were conducted.
Results. Combined coagulation disorders account for about 65,0% of all hypercoagulation states in women with miscarriage. In women with unexplained recurrent miscarriage a decrease in platelets aggregation with ADF and collagen, also tendency to decrease epinephrine-induce platelets aggregation were determined. Isolated and combined changes of platelets function on the background of hyper- or hypocoagulation were detected in more than half of women with miscarriage.
Conclusion. Miscarriage in women in during I trimester in half of the cases noted in the conditions of hemostasis pathology. Pathology of platelet hemostasis were detected in 74,0% women with miscarriage in early stages of pregnancy.
Key words*: hemostasis, miscarriage, hypercoagulation, hypocoagulation, platelets.*

Сведения об авторах

Вознюк Валерий Петрович – ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», 04060, г. Киев, ул. М. Берлинского, 12; тел.: (044) 491-86-42. *E-mail: vozik17@outlook.com*

Бурнаева Светлана Валентиновна – ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», 04060, г. Киев, ул. М. Берлинского, 12; тел.: (044) 440-75-66

Вдовина Елена Петровна – ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», 04060, г. Киев, ул. М. Берлинского, 12; тел.: (044) 440-75-66

Янюта Александр Сергеевич – ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-61-67

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ткаченко Л.В. Невынашивание беременности / Л.В. Ткаченко, Т.И. Костенко, Н.Д. Углова, А.Л. Шкляр // Вестник ВолгГМУ. – 2015. – Вып. 1 (53). – С. 3–9.
2. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy / B. Brenner // Thromb.Res. – 2004. – Vol. 114, № 5–6. – P. 409–414.
3. Coagulation and prothrombotic state parameters: clinical analysis in early pregnancy / L.B. Chen, L.L. Meng, H. Chen [et al.] // Zhonghua Yi Xue Zhi. – 2013. – Vol. 93, № 27. – P. 2146–2148.
4. Physiologic and pathologic changes of platelets in pregnancy / M.K. Valera, O. Parant, C. Vayssiere [et al.] // Platelets. – 2010. – Vol. 21, № 8. – P. 587–595.
5. Platelet aggregation in citrated whole blood of the first trimester of pregnancy / T. Umazume, T. Yamada, M. Morikawa [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2015. – Vol. 448. – P. 60–64.
6. Platelet function in patients with a history of unexplained recurrent miscarriage who subsequently miscarry again / M.A. Dempsay, K. Flood, N. Burke [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2015. – Vol. 188. – P. 61–65.
7. Platelet reactivity and pregnancy loss / K. Flood, A. Peace, E. Kent [at al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 203, № 3. – P. 281.
8. Rac M.W. Extensive thrombosis and first-trimester pregnancy loss caused by sticky platelets syndrome / M.W. Rac, N. Minns Crawford, K.C. Worley // Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 117 (2 Pt2). – P. 501–503.

Статья поступила в редакцию 21.12.2018

Психогенные стресс-зависимые нарушения менструального цикла: роль негормональной коррекции

И.В. Кузнецова, М.Н. Бурчакова, Д.И. Бурчаков, Н.Х. Хаджиева, Г.Г. Филиппова
ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва
АНО ВО «Московский гуманитарный университет», г. Москва

Медицинский алфавит № 10 / 2017, том № 2 «Современная гинекология»

Менструальные нарушения широко распространены в популяции, значительная их часть связана со стрессом. Однако стресс не тождественен просто нервному напряжению, это неспецифическая реакция на изменения условий, которые требуют адаптации. Стрессорные факторы следует разделять на физические, метаболические и психологические. Особое значение имеют нарушения биологических ритмов организма, а также психологические особенности отношений пациенток с матерью. В целом при выраженном стрессе репродуктивная функция угнетается. Этот эффект реализуется несколькими путями, в частности, через транзиторную гиперпролактинемию. Лечение функциональной стресс-зависимой гиперпролактинемии осуществляется растительными дофаминомиметиками. Применение препаратов витекса священного у таких пациенток нормализует секрецию пролактина и регулирует менструальный цикл.

Ключевые слова: *стресс, адаптация, нарушения менструального цикла, олигоменорея, транзиторная гиперпролактинемия, витекс священный.*

Существуют две полярные точки зрения относительно тактики ведения пациенток с жалобами на нарушение ритма менструаций. Одна из них признает нерегулярный менструальный цикл вариантом нормы, если при обследовании не обнаруживается данных, свидетельствующих о каком-либо заболевании, и предпочитает выжидательную тактику. Другая расценивает любые отклонения от принятой нормы как признак болезни и повод для терапии. Истина, как всегда, находится посередине, вот только найти эту золотую середину бывает довольно сложно.

Статистика менструальных нарушений, не ассоциированных с естественным процессом становления или угасания овариальной функции, эндокринными расстройствами и гинекологическими заболеваниями, свидетельствует об их высокой распространенности, особенно среди подростков и молодых женщин [1]. Мы привычно связываем этот факт с высокой стрессовой нагрузкой в период гормональной перестройки, которая сама по себе является стрессовым фактором, но далеко не всегда понимаем механизм реализации стрессовых нарушений и не в состоянии разделить нормальные и аномальные реакции репродуктивной системы на стресс.

Понятие «стресс» давно вошло в обиход и едва не утратило своего медико-биологического значения. В широком смысле его можно определить как неспецифическую реакцию организма на ситуацию, которая требует большей или меньшей функциональной перестройки организма, соответствующей адаптации к данной ситуации. Не важно, как изменились условия, в лучшую или худшую сторону для человека. Уровень стресса определяется тем, сколько ресурсов потребуется, чтобы адаптироваться к новой ситуации. Также существует понятие дистресса, то есть такого стресса, который вызывает истощение сил, нарушение адаптации, препятствует развитию и актуализации личности. Дистресс подрывает здоровье человека, провоцируя иммунные и обменные нарушения.

Важно понимать, что стресс – это не просто нервное напряжение человека, а именно психологическая и соматическая реакция на необходимость адаптироваться. В ответ на любой стресс срабатывает нейроэндокринная система. Основную нагрузку по выполнению нейроэндокринного стрессового ответа несет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось. Реакция центральной нервной системы запускает выработку кортиколиберина и адренокортикотропного гормона (АКТГ), вслед за этим в надпочечниках вырабатывается кортизол. Одновременно в кровь выбрасывается адреналин, потенцирующий АКТГ и готовящий сердечно-сосудистую систему к борьбе за выживание. В условиях соответствия стрессового воздействия адаптивным возможностям весь каскад реакций происходит последовательно до своего конечного разрешения. Этот нормальный стрессовый ответ наряду с воспалением и иммунным ответом является одной из базовых физиологических реакций организма на внешнее воздействие, а стрессоры – тренировкой его адаптивных возможностей. Как сказал в 1979 году Г. Селье: «Стресс – это вкус жизни».

Если стресс – норма жизни, то применительно к патологии мы можем говорить либо о дистрессе (чрезмерное стрессовое воздействие), либо о повышенной чувствительности к стрессу. Превышение порога интенсивности или длительности стрессового воздействия нарушает нормальный ход событий: истощение адаптационных резервов мешает завершению стресс-реакции и влечет за собой функциональные нарушения, и прежде всего в репродуктивной системе. Таков весьма рациональный природный механизм, препятствующий наступлению беременности в невыгодных внешних условиях: транзиторное бесплодие переносит деторождение на более благоприятный период.

Нарушения менструального цикла, боль, разнообразные вегетососудистые симптомы, желудочно-кишечные расстройства и другие признаки, не имеющие под собой органической основы, по сути представляют сигналы о неблагополучии, о том, что стрессовая нагрузка оказалась запредельной для конкретного организма. Парадоксально, но аменорея в отсутствие соматических симптомов свидетельствует о хорошем здоровье, потому что репродуктивной функцией организм может пожертвовать без ущерба для себя, и такая изолированная реакция на сильный стрессовый фактор демонстрирует высокие адаптивные возможности и пластичность гипоталамуса. Широко известное отражение подобных реакций на дистресс – массовая аменорея, зарегистрированная во время Второй мировой войны.

Напротив, сохранение регулярных менструаций и фертильности у больных с тяжелыми системными заболеваниями свидетельствует о неспособности гипоталамуса контролировать ситуацию. Интересно, что в дебюте некоторых соматических, эндокринных, психических и других системных хронических заболеваний (сахарный диабет, системная красная волчанка, про-

грессирующие заболевания печени, шизофрения и др.) нередко случаются нарушения менструального цикла. Гипоталамус пытается перенаправить ресурсы, необходимые для реализации менструального цикла, и с их помощью предотвратить развитие заболевания. Если это ему не удается, и в процессе адаптации формируется устойчивое патологическое состояние, то менструальный цикл восстанавливается. Недаром аменорея рассматривается как первый симптом шизофрении, цирроза печени и т.д. Таким образом, нарушения менструального цикла могут быть сигналом любого неблагополучия в организме [2].

Стрессоры, влияющие на репродуктивную систему, многообразны, вид патологического ответа на стрессовое воздействие от предменструального синдрома до аменореи зависит как от вида стрессора, так и от индивидуальных особенностей реагирования организма. Условно стрессовые факторы делятся на три группы.

Физические стрессоры: занятия спортом, чрезмерные мышечные нагрузки, соматические болезни, операции, травмы, смена часовых и климатических поясов, другие факторы внешней среды, оказывающие прямое воздействие на человека.

Метаболические стрессоры: переедание и недоедание, качественный дефицит питания, употребление алкоголя или наркотиков, применение лекарственных препаратов или других средств, способных нарушить внутреннюю среду организма.

Психологические стрессоры: эмоциональный стресс, чрезмерные умственные нагрузки, изменения семейного или социального статуса и другие психологически значимые события в жизни, отражающиеся на деятельности центральной нервной системы.

К сожалению, роль перечисленных факторов в нарушениях менструальной функции недооценивают. Они сопровождают любого человека, а подсчитать силу стрессового воздействия очень сложно. Точно так же трудно учесть эффект «накопления стресса», который правильнее было бы называть эффектом истощения резервов. Типичной в практике гинеколога является ситуация, когда молодая девушка сдает вступительные экзамены в вуз (психологический стресс), потом едет отдыхать (резкая смена часовых поясов и образа жизни – физический стресс), а ближе к осени решает снизить вес и садится на диету (метаболический стресс). Ее гипоталамус реагирует так же, как гипоталамус ее далеких предков реагировал на голод, сезонную миграцию и физическую нагрузку, то есть угнетением ритма гонадолиберина. Особенно опасны стрессоры, вынужденно меняющие привычный режим жизни человека, тесно связанный с основными биоритмами организма, точнее, не режим, а режимы бодрствования и сна, приема пищи, труда и отдыха, соответствующие внутренним ритмам выработки гормонов и, соответственно, ритму фертильности обоих полов и менструальному ритму женщин.

Еще один недооцененный источник стресса – проблемы и конфликты в семье. Для женской репродуктивной системы особое значение имеют отношения в так называемой диаде «мать–дочь». Ее содержание определяет развитие женской идентичности, формирует сценарии поведения в отношениях с мужчинами, задает способы совладания со стрессом. Отношения матери со взрослой дочерью можно изучить с помощью современных психометрических методик, например, опросника MAD (Mother Adult Daughter questionnaire). Согласно данным, полученным на клинической базе Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, у молодых женщин с нарушениями менструального цикла отмечаются необычайно высокие уровни привязанности к матери (34±6; разброс значений шкалы 0–45) и взаимозависимости (12±3; разброс значений шкалы 0–15). Такая близость не позволяет молодой женщине сформировать целостную и зрелую женскую идентичность. Кроме того, в ситуации стресса ее психика прибегает к инфантильной регрессии: пациентка демонстрирует детские паттерны поведения, нуждается в материнской заботе и опеке. Для гипоталамуса эти события означают временный возврат в детство или период пубертата, и ритм гонадолиберина подстраивается к новой ситуации. Менструальный цикл теряет регулярность, как в первые месяцы после менархе, или вовсе прекращается. Очень часто приходится видеть молодых девушек и женщин с нарушениями цикла на приеме у врача вместе с мамой. У них необычайно близкие и теплые отношения, которые, собственно, и не дают дочери научиться самой справляться со стрессом и психологически вырасти. Другим полюсом являются ситуации, когда отношения с матерью, наоборот, чрезвычайно конфликтны, или присутствует разрыв. В этом случае уже непреодолимая дистанция между матерью и дочерью мешает последней нормально развиваться, а опекающей фигурой, потакающей ее детскому поведению, становится муж или кто-либо еще из близких людей. Инфантилизм этих женщин не всегда очевиден, но в рамках консультации психолога обычно удается разглядеть незрелость их суждений, признаки «магического» или «героического» мышления. Порой случается так, что молодая женщина необычайно успешна в карьере или бизнесе, находится в браке, но когда речь заходит о ее матери, превращается в ребенка, порой излишне балованного, а порой отвергнутого и одинокого. Все это лишь один из примеров взаимосвязи нарушений функции репродуктивной системы и так называемой материнской сферы [3].

Длительное нарушение внешних режимов, длительное или запредельно сильное напряжение (дистресс) формирует и поддерживает постоянную асинхронную активность гипоталамуса и лимбико-ретикулярной системы мозга, а патологические, ввиду своей асинхронности, нисходящие нервные и гуморальные сигналы периферическим тканям составляют информационную стадию репродуктивной дисфункции. Если цепочку вовремя не прервать, заблокировав действие провоцирующего фактора до момента восстановления резервов, запускается процесс эпигенетической регуляции, развиваются локальные патологические процессы, сопровождающиеся дистрофией органа и гибелью части клеток – наступает метаболическая стадия. Так стрессовые нагрузки формируют то, что называют соматизацией (заболевание физического тела вследствие триггеров, исходящих из центральной нервной системы) [4].

Спектр возможных реакций репродуктивной системы на стресс весьма широк, но он всегда представляет собой последовательный процесс, зависящий от силы стрессового воздействия и стрессовой чувствительности центральной нервной системы. Адаптивные реакции репродуктивной системы на сильный стресс могут выражаться даже в аменорее (еще раз вспомним об аменорее военного времени), но менструальная функция всегда восстанавливается спонтанно после прекращения действия стрессора. В случаях дезадаптивной реакции ответ репродуктивной системы или неадекватен стрессовому воздействию (женщина иногда даже затрудняется вспомнить, что именно привело к нарушениям цикла), или сохраняется уже после разрешения стрессовой ситуации, как в упомянутых нередких случаях аменореи у студенток первого курса института, успешно преодолевших вступительные экзамены.

Сложные нейрогормональные взаимодействия в ходе адаптации к стрессу неизбежно вовлекают дофаминергические нейроны, и у части пациенток возникают изменения секреции пролактина, которые, по-видимому, имеют адаптивный характер. Метаболическое действие пролактина не ограничивается индукцией лактации и регуляцией секреции гонадолиберина, эффекты гормона затрагивают практически все ткани в организме – предполагается, что пролактин и родственные ему молекулы выполняют около 300 биологических функций. Наряду с кортизолом и адреналином пролактин секретируется в ответ на эпизоды напряжения (стресса) любого рода. Клинически значимая гиперпролактинемия может быть связана с избыточной реакцией на стресс приемлемой интенсивности. Не исключено, что существует генетически детерминированная или

приобретенная особенность стрессовой реакции, включающая повышение выброса пролактина, и у таких лиц даже малозначимое перевозбуждение провоцирует гормональный дисбаланс. На современном этапе развития лабораторной диагностики оценить все отклонения в секреции пролактина невозможно: максимальная секреция гормона наблюдается во сне с пиковыми выбросами в фазу быстрого сна. Мы же делаем свои заключения, основываясь только на определении базального уровня пролактина в утренние часы после пробуждения, и от нашего внимания ускользают функциональные нарушения выработки гормона. При этом следует помнить, что вне зависимости от этиологии любая форма гиперпролактинемии, от опухолевой до транзиторной, может сопровождаться нарушениями менструального цикла.

Стойкое повышение уровня биоактивного пролактина в крови обычно рассматривается в контексте синдрома гиперпролактинемии, опухолевого или неопухолевого (идиопатическая гиперпролактинемия) происхождения. В центральной нервной системе избыток пролактина ингибирует активность кисснейронов, что приводит к супрессии выбросов гонадолиберина. В таких условиях тормозится овуляция, и нарушается фолликулогенез. Само по себе длительное ановуляторное состояние чревато пагубными последствиями для репродуктивной системы, но ановуляция в сочетании с умеренной гиперпролактинемией, когда синтез эстрогенов созревающими фолликулами сохраняется на уровне ранней фолликулярной фазы, особенно вредна для молочных желез, где синергичное действие эстрадиола и пролактина повышает риск патологической пролиферации.

Сегодня можно уверенно говорить о том, что гиперпролактинемия является независимым фактором риска рака молочной железы (РМЖ). При этом у пациентов с макроаденомами гипофиза при запредельных концентрациях пролактина в крови и глубоком подавлении фолликулогенеза молочные железы подвергаются инволюции и риск РМЖ низок. Но в условиях умеренной гиперпролактинемии и сохраненного эстрогенного биосинтеза вероятность развития эстрогензависимых опухолей увеличивается. Причем не только гиперпролактинемия, но и высокие нормальные цифры секреции пролактина определяют повышенный риск РМЖ. В клиническом исследовании, включившем 8781 участницу, был подтвержден рост риска РМЖ при гиперпролактинемии, обнаруженной менее чем за 10 лет до контрольного обследования груди: относительный риск (ОР) составил 1,20 при сравнении концентраций пролактина в плазме крови >15,7 нг/мл против <8,1 нг/мл. Корреляцию факта обнаружения опухоли с уровнем пролактина наблюдали, начиная с 11 нг/мл гормона в сыворотке крови. Положительная связь была сильнее в отношении эстрогенозависимого рака: ОР 1,28 (для женщин в постменопаузе – ОР 1,37) [5].

Так многосторонность физиологического действия пролактина оборачивается другой стороной, и гормон вовлекается в патологические процессы, включая канцерогенез. Проканцерогенный потенциал пролактина опосредован несколькими факторами. Гормон не только повышает клеточную пролиферацию, но и усиливает неоангиогенез. Кроме этого, он влияет на способность клеток к миграции, ослабляя межклеточные контакты в рецептивных тканях. Среди многочисленных эффектов пролактин-индуцируемого белка (prolactin-induced protein, его синтез контролирует ген, находящийся под прямым управлением пролактина) – способность стимулировать пролиферацию и повышать инвазивный потенциал клеток [6]. Избыточное содержание пролактина в крови связано с высокой агрессивностью опухолей, высоким риском метастазирования и малыми шансами на долгосрочную выживаемость больных. Но интерпретировать эти данные как однозначное свидетельство вредоносного действия пролактина нельзя. Не будем забывать, что пролактин относится к гормонам-адаптогенам, и возможно, что повышение его секреции у онкологических больных обусловливается отчаянными попытками организма наладить поврежденные межклеточные коммуникации.

Функциональная транзиторная гиперпролактинемия сопровождает не только ановуляторные, но и овуляторные расстройства менструального цикла. Нарушения пикового преовуляторного выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ) по причине недостаточной секреции кисс-пептина в гипоталамусе может приводить к гиполютеинизму и соответствующим клиническим симптомам. При сохраненном овуляторном цикле функциональная гиперпролактинемия часто обнаруживается при предменструальном синдроме и болевых синдромах, ассоциированных с менструальным циклом (масталгия, дисменорея, менструальная мигрень). Масталгия, неожиданно появившаяся после стрессового воздействия, это первый тревожный звонок, сигнализирующий о вероятной избыточной секреции пролактина, далеко не всегда выявляемой при исследовании крови. Участвует пролактин и в развитии других нарушений, называемых обобщенным термином «вегетативная дистония». При регулярном овуляторном менструальном цикле вегетативная дистония часто приобретает циклический характер, проявляя зависимость от колебаний уровней половых стероидов – так разворачивается симптомокомплекс предменструального синдрома.

Любые аномалии менструального цикла ассоциированы с высоким, в том числе отсроченным риском нарушений фертильности и заболеваний репродуктивной системы, поэтому нормализация ритма менструаций – необходимая мера по сохранению здоровья женщины и залог сохранения ее способности к деторождению. Но терапия нарушений менструального цикла, особенно у молодых пациенток, далеко не проста. Незрелость эндокринной регуляции и механизмов обратной связи требует бережного, щадящего вмешательства. При функциональных стресс-зависимых расстройствах менструального цикла, в отсутствие соматизированных нарушений или диагностированных эндокринных заболеваний предпочтение можно отдать негормональным средствам коррекции.

Подходы к терапии нарушений менструального цикла никогда не будут однозначными, поскольку требуют персонализации, учета особенностей конкретной пациентки, ее текущих целей и предпочтений. Например, при планировании беременности у женщины с расстройствами овуляции приоритетным в схеме терапии станет назначение прогестагенов во вторую фазу менструального цикла – это позволит компенсировать недостаточность лютеиновой фазы, наладить регулярный цикл и обеспечить хорошие условия для будущей имплантации плодного яйца. Потребность в предохранении от беременности является дополнительным основанием для назначения комбинированных оральных контрацептивов (КОК), выбор которых производится в зависимости от характера нарушений (заболевания): КОК с производным нортестостерона II–III поколений рекомендуются пациенткам с аномальными маточными кровотечениями дисфункционального происхождения, КОК с диеногестом – женщинам, испытывающим тазовую боль, КОК с дроспиреноном – больным с предменструальным синдромом [7].

Спорными остаются вопросы о целесообразности назначения КОК пациенткам с гипоталамической аменореей, поскольку дополнительное подавление и без того низкой секреции ЛГ может привести к гиперторможению деятельности гипоталамо-гипофизарного звена репродуктивной системы, а также подросткам с гипоменструальным синдромом [8]. В свою очередь, гиперпролактинемия, хотя и не является противопоказанием к назначению КОК, может усугубиться в ответ на стимулирующее действие эстрогенного компонента. Появление масталгии на фоне приема КОК отчасти объясняется именно этим механизмом взаимодействия эстрогенов и пролактина.

У пациенток с функциональными стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла, не нуждающихся ни в подготовке к беременности, ни в контрацепции или имеющих

относительные / абсолютные противопоказания к использованию гормонов, перспективным методом терапии является использование современных фитотерапевтических средств, разработанных в соответствии с концепцией фитониринга [9]. Технология фитониринга, применяемая в производстве, обеспечивает исключительную для фитосредств точность дозирования и стандартизацию концентраций действующих веществ в препарате. Стабильность концентраций означает безопасность терапии для пациентки – нет вероятности случайной передозировки при избыточной концентрации активного вещества в исходном сырье — и ее эффективность. Сегодня накоплена значительная доказательная база эффективности препаратов, созданных по технологии фитониринга, в разных областях гинекологии [10, 11]. Клиническая эффективность витекса священного *(Vitex agnus-castus,* прутняк) подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), изучавших возможности коррекции нарушений менструального цикла. Экстракт витекса священного, снижающий синтез пролактина путем стимуляции дофаминовых рецепторов гипоталамуса, включен в состав нескольких препаратов для коррекции гиперпролактинемии, в том числе стандартизированного по содержанию дитерпенов лекарственного средства Циклодинон®.

Препараты витекса священного можно применять в лечении ПМС, овуляторной дисфункции яичников, функциональной гиперпролактинемии, масталгии, фиброзно-кистозной болезни и некоторых эндокринопатий, например синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), как в виде монотерапии, так и в качестве вспомогательного средства [12–17].

Активные вещества прутняка – бициклические терпены, именно они, оказывая дофаминергический эффект, нормализуют секрецию пролактина (в том числе при «стрессовой» гиперпролактинемии, транзиторных формах расстройства секреции и латентных нарушениях). Нормализация концентраций пролактина в крови до физиологических значений обеспечивает нормальную выработку гонадотропных гормонов – восстанавливает овуляторную функцию яичников и полноценный двухфазный менструальный цикл.

В опытах на животных, в том числе приматах, была подтверждена безопасность экстракта *Vitex agnus-castus:* токсическую дозу так и не удалось смоделировать [15], что, впрочем, совершенно ожидаемо, поскольку данные об использовании этого вещества в пище и с медицинскими целями культура Аравийского полуострова накапливает уже несколько тысячелетий.

Мета-анализ 12 РКИ, выполненный в 2013 году, подтвердил эффективность экстракта витекса священного в коррекции латентной гиперпролактинемии и ассоциированных нарушений (недостаточности лютеиновой фазы и ПМС). При этом влияние прутняка превосходило не только эффект плацебо, пиридоксина, сульфата магния и флуоксетина, но было сопоставимо с действием бромокриптина, синтетического агониста дофаминовых рецепторов [18].

По-видимому, фитотерапия заслуживает более широкого распространения, чем назначение исключительно женщинам с функциональными преходящими расстройствами менструального цикла. В недавнем обзоре (2014) была предпринята попытка оценить возможности растительных лекарственных средств в лечении СПКЯ. Авторы обзора смогли продемонстрировать эффективность, как минимум, трех фитопрепаратов: витекс священный имел сравнимое с бромокриптином нормализующее действие на характеристики менструального цикла у пациенток с нарушенной секрецией пролактина (30% больных СПКЯ), цимицифуга кистевидная оказалась полезной добавкой к стимуляции овуляции с помощью кломифена цитрата, а солодка была сравнима со спиронолактоном в лечении гиперандрогенных симптомов [19–21].

Интерес к препаратам витекса священного растет, позволяя обнаружить все большее число разносторонних положительных эффектов экстракта этого растения. В 2015 году было проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование, посвященное анализу эффективности лекарственного препарата, содержащего витекс священный, у подростков и молодых женщин с нарушениями менструального цикла [22]. В выборку вошли 80 пациенток 16–26 лет без органических заболеваний репродуктивной системы, сформировавшихся эндокринопатий и серьезных соматических проблем, но имеющие нарушения менструального цикла, предположительно вызванные стрессовым фактором. В исследование включались пациентки с содержанием пролактина в крови выше 250 мМЕ/л и(или) транзиторными его повышениями более 550 мМЕ/л, зафиксированными на этапе скрининга, или постоянным повышением уровня пролактина не более 1000 мМЕ/л (при условии исключения опухоли гипофиза). Пациентки основной группы ежедневно получали по 40 мг препарата Циклодинон® на протяжении полугода, а участницы из контрольной группы весь этот срок принимали мультивитаминный комплекс.

До начала лечения у участниц исследования имелись разнообразные нарушения менструального цикла: аменорея (отсутствие менструаций в течение трех и более месяцев при предшествующем регулярном цикле), олигоменорея (увеличение продолжительности цикла более 37 дней), полименорея (межменструальные интервалы менее 24 дней), межменструальные кровотечения / кровомазанье. Максимальный уровень пролактина был зафиксирован на отметке 922 мМЕ/л (44 нг/мл).

В результате терапии средняя длительность менструального цикла сократилась на 13 дней до нормальных значений (31 день). У пациенток, принимавших витамины, продолжительность цикла сократилась только на четыре дня, достигнув 42 дней. На фоне приема Циклодинона® улучшался контроль менструального цикла – сокращалось число дней с межменструальными и предменструальными кровяными выделениями, но этот феномен наблюдался только у пациенток с олигоменореей. У женщин с регулярными менструациями и полименореей использование препарата витекса священного улучшало контроль аномальных кровяных выделений с той же частотой, что и в группе сравнения. Ановуляция, наблюдавшаяся до включения в исследование у 82,5–85,0 % участниц, после лечения была зафиксирована у 30 % получавших Циклодинон® и у 65 % принимавших витамины.

Стандартизированный экстракт витекса священного избавил от галактореи две трети участниц, в группе сравнения симптом сохранился у 4 из 6 пациенток; сочетание «продолжающаяся галактorея плюс аномальный менструальный цикл» подтверждало ассоциированный патогенез нарушений. Полное исчезновение или значительное облегчение боли в молочных железах по визуально-аналоговой шкале отметили более чем две трети лечившихся фитопрепаратом Циклодинон® – 73,68 %, в группе сравнения подобный эффект наблюдали лишь 2,5 % участниц.

Основой полученных результатов явилась полная нормализация секреции пролактина у женщин, принимавших экстракт витекса священного. В группе сравнения доля пациенток с гиперпролактинемией сократилась с 15 до 10%, транзиторное повышение концентраций пролактина – с 32,5 до 15,0%. Дополнительным бонусом от витекса священного стало позитивное влияние на вегетативную функцию и расстройства сна, в целом выразившееся в 10-кратном снижении числа жалоб и устранении синдрома вегетативной дистонии [22]. И, конечно, главным результатом следует признать повышение качества жизни пациенток и субъективную положительную оценку результатов терапии.

В исследовании не удалось установить какой-либо взаимосвязи между клиническими симптомами и особенностями секреции пролактина, интерпретация результатов гормональных

анализов, как всегда, натолкнулась на невозможность оценить пиковые выбросы гормона во время сна. В рутинной клинической практике врач к тому же не имеет права «ловить» транзиторную гиперпролактинемию. Функциональные расстройства секреции пролактина остаются труднодиагностируемыми. Но назначение препаратов витекса священного безвредно, поэтому даже ошибочное подозрение на транзиторную или латентную гиперпролактинемию не станет роковым. С другой стороны, при наличии только косвенных клинических признаков (масталгия, расстройства ритма менструаций и др.) и высоком и нормальном уровнях пролактина вероятность угадать транзиторную гиперпролактинемию достаточно велика и назначение Циклодинона как монотерапии либо в комбинации с другими средствами вполне оправданно.

Уязвимость и нестабильность эндокринных взаимоотношений внутри репродуктивной системы молодых женщин снижают их устойчивость к стрессу, что необходимо учитывать, назначая терапию по поводу нарушений менструального цикла. Оставить без внимания такую ситуацию тоже нельзя – слишком высоки риски формирования в будущем субфертильности и других нарушений в репродуктивной системе. Предположение о стрессовой обусловленности имеющихся нарушений должно помочь врачу в выделении группы пациенток для щадящего лечения с применением фитопрепаратов.

Индивидуализированный подход должен учитывать модель взаимодействия «врач – пациентка». Патерналистский формат больше подходит для юных и не вполне информированных пациенток, он предусматривает максимальный учет потребностей и жизненных приоритетов с определением алгоритма терапии самим врачом (акцент на негормональном лечении уместен). Партнерская схема предполагается в тех случаях, когда пациентка хорошо сориентирована в обсуждаемых вопросах – ей достаточно предоставить необходимую информацию и дать возможность принять осознанное решение самостоятельно. Однако полные разъяснения касательно диагноза и планируемого лечения абсолютно необходимы в каждом случае.

Psychogenic stress-dependent disorders of menstrual cycle: role of non-hormonal correction

I.V. Kuznetsova, M.N. Burchakova, D.I. Burchakov, N.Kh. Khadzhieva, G.G. Filippova

Menstrual disorders are widespread in the population, a significant part of them is associated with stress. However, stress is not identical simply to nervous tension, it is a nonspecific reaction to changes in conditions that require adaptation. Stress factors should be divided into physical, metabolic and psychological factors. Of particular importance are violations of the biological rhythms of the body, as well as psychological features of the relationship of patients with the mother. in general, with expressed stress, the reproductive function is inhibited. This effect is realized in several ways, in particular through transient hyperprolactinemia. Treatment of functional, stress-dependent hyperprolactinemia is carried out by plant dopaminomimetics. The use of Vitex agnus-castus drugs in such patients normalizes the secretion of prolactin and regulates the menstrual cycle.

Key words: *stress, adaptation, menstrual cycle disorders, oligomenorrhea, transient hyperprolactinemia, Vitex agnus-castus.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адильханова А.Х. Медико-социальные предпосылки становления репродуктивной системы у девочек-подростков из неблагополучных семей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2011.
2. Горелышев А., Кузнецова И. Менструальный цикл и энергетическая «политика» гипоталамуса. Эффективная фармакотерапия 2015; 5: 4-12.
3. Филлипова Г. Нарушения репродуктивной функции и ее связь с нарушениями в формировании материнской сферы. Журнал практического психолога 2003; 4-5:83-109.
4. Кубасов Р. Функциональные изменения гипофизарно-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы. Фундаментальные исследования 2014; 10: 1010-4.
5. Tworoger SS, Eliassen AH, Zhang X, Qian J, Sluss PM, Rosner BA, et al. A 20-year prospective study of plasma prolactin as a risk marker of breast cancer development. Cancer Res. 2013; 73:4810-9. doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-0665.
6. McHale K, Tomaszewski JE, Puthiyaveettil R, LiVolsi VA, Clevenger C V. Altered expression of prolactin receptor-associated signaling proteins in human breast carcinoma. Mod. Pathol. 2008; 21: 565-71. doi:10.1038/modpathol.2008.7.
7. Freeman EW. Therapeutic management of premenstrual syndrome. Expert Opin. Pharmacother. 2010; 11: 2879-89. doi:10.1 517/14656566.2010.509344.
8. Biason TP, Goldberg TBL, Kurokawa CS, Moretto MR, Teixeira AS, Nunes HR de C. Low-dose combined oral contraceptive use is associated with lower bone mineral content variation in adolescents over a 1-year period. BMC Endocr. Disord. 2015; 15: 15. doi:10.1186/s12902-015-0012-7.
9. Симоновская Х. Фитотерапия: зеленые перспективы. Интервью с председателем совета директоров компании «Бионорика» проф. Михаэлем Поппом. Status Praesens 2012; 5: 39-45.
10. Вуттке В., Зайдлова-Вуттке Д., Ярри Г., Артымук Н. Роль Витекса священного (Vitex agnus castus) в гинекологической эндокринологии. Гинекология 2014; 1: 4-7.
11. Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Arty- muk N. Der Stelenwert des Monchspfeffer (Vitex agnus-castus). Zeitschrift Fur Phyther. 2010; 31: 294-8.
12. Артымук Н., Устинова Т., Власова В. Опыт применения Vitex Agnus Castus в комплексе лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и бесплодием. Российский вестник акушера-гинеколога 2011; 2: 65-8.
13. Цой Л. Лекарственная терапия диффузной мастопатии и ПМС. Онкология, гематология и радиология 2010; 3: 2-7.
14. Elsayed M. Agnucaston and Clomiphen Citrate in Infertile Patients with Polycystic Ovaries. J. Fertil. Vitr. IVF-Worldwide, Reprod. Med. Genitics Stem Cell Biol. 2013; 2: 33-40. doi:10.4172/2375-4508.1000108.
15. Khalilzadeh E, Vafaei Saiah G, Hasannejad H, Ghaderi A, Ghaderi S, Hamidian G, et al. Antinociceptive effects, acute toxicity and chemical composition of Vitex agnus-castus essential oil. Avicenna J. Phytomedicine n.d.; 5: 218-30.
16. Ma L, Lin S, Chen R, Zhang Y, Chen F, Wang X. Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate-to-severe premenstrual syndrome with Vitex agnus castus (BNO 1095) in Chinese women. Aust New Zeal. J. Obstet. Gynaecol. 2010; 50: 189-93. doi:10.1111/j.1479-828X.2010.01137.x.
17. ZamaniM, Neghab N, Torabian S. Therapeutic effect of Vitex agnus castus in patients with premenstrual syndrome. Acta Med. Iran 2012; 50: 101-6.
18. van Die M, Burger H, Teede H, Bone K. Vitex agnus-castus Extracts for Female Reproductive Disorders: A Systematic Review of Clinical Trials. Planta Med. 2012; 79: 562-75. doi:10.1055/s-0032-1327831.
19. Arentz S, Abbott JA, Smith CA, Bensoussan A. Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/amenorrhoea and hyper- androgenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings. BMC Complement. Altern. Med. 2014; 14:511. doi:10.1186/1472-6882-14-511.
20. Shahin AY, Mohammed SA. Adding the phytoestrogen Cimicifugae Racemosae to clomiphene induction cycles with timed intercourse in polycystic ovary syndrome improves cycle outcomes and pregnancy rates – a randomized trial. Gynecol. Endocrinol. 2014; 30: 505-10. doi:10.3109/09513590.2014.895983.
21. Kamel HH. Role of phyto-oestrogens in ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013; 168: 60-3. doi:10.1016/j. ejogrb.2012.12.025.
22. Кузнецова И., Успенская Ю., Диль В., Гринева А. Использование растительных дофаминомиметиков у подростков и молодых женщин с нарушенным менструальным циклом. Акушерство и гинекология 2015; 10: 1-8.

УДК 618.173-036.3:618.14:618.19

Поєднана патологія матки і грудних залоз у жінок перименопаузального віку

О.Ю. Круг
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

До найбільш поширених патологічних процесів у гінекологічній практиці у жінок у перименопаузальний період належить поєднана патологія матки і грудних залоз. Незважаючи на тривалу історію вивчення, ця проблема залишається у центрі уваги вітчизняних і закордонних дослідників через високий ризик злоякісного переродження. Особливої уваги заслуговують питання якісної своєчасної діагностики і розроблення тактики ведення хворих із поєднаною патологією у перименопаузі, оскільки саме у цей період життя жінки у клініцистів виникають найбільші труднощі під час вибору реального лікувального впливу.

Ключові слова: *перименопаузальний період, міома матки, дисгормональні захворювання грудних залоз, мастопатія, естрогени, гестагени, фітотерапія, менопаузальна гормонотерапія.*

На сьогодні світова жіноча популяція не тільки невпинно зростає, але й прогресивно старішає [1]. За даними ВООЗ, станом на 2017 р. 47% жіночого населення усього світу перебувало у віці понад 45 років, а за прогнозами кількість жінок віком 55 років і старших до 2025 р. наблизиться до мільярда [2]. Держкомстат України повідомляє, що на початку 2017 р. в країні проживало 6 137 345 жінок віком понад 50 років [3], які, маючи величезний життєвий і професійний досвід та великий творчий потенціал, є оплотом сім'ї і суспільства, зберігають традиції та духовні цінності. Тому підтримка оптимального рівня здоров'я, подовження працездатності і покращення якості життя жінок перименопаузального віку є надзвичайно актуальною та соціально значущою проблемою [4].

Вікові гормональні зміни в організмі жінки – процес фізіологічний, протягом якого домінують інволютивні процеси у репродуктивній системі, що характеризуються зниженням генеративної і менструальної функцій внаслідок генетично запрограмованого згасання і припинення функціонування яєчників [5]. Аналіз сучасної світової демографічної ситуації свідчить, що 90% жінок третину свого життя знаходяться у менопаузальному періоді [6–9]. Середній вік природної менопаузи у розвинених країнах становить 51,5 року, а в Україні – 48,7 [10]. На жаль, з кожним роком зростає кількість жінок, у яких порушується процес гормональної перебудови, діагностуються патологічний стан – клімактеричний синдром (КС).

За літературними даними, існує велика кількість визначень як фізіологічного, так і патологічного перебігу клімактерію. Поняття «клімакс», «клімактеричний період» у минулому широко використовували і загалом визначали як перехідний вік жінки [5]. Нині, за результатами 10-річних когортних досліджень клініко-гормональних етапів старіння репродуктивної системи STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop) виділяють 4 періоди клімактерію: період менопаузального переходу, менопауза, перименопауза і постменопауза [10]. Оскільки менструація є яскравим зовнішнім клінічним відображенням стану репродуктивної функції, а менопауза характеризує її відсутність, вочевидь, зручними у практичному використанні слід вважати терміни «пременопаузальний» (від 45 років до настання менопаузи) і «перименопаузальний» (менопаузальний перехід та 12 міс після останньої самостійної менструації) періоди, а патологічний перебіг перименопаузи – синонімом КС.

Якщо фізіологічний перебіг перименопаузального періоду генетично запрограмований і означає припинення репродуктивної функції з віковими змінами в усіх органах і системах жіночого організму, то патологічний його перебіг може бути зумовлений різними причинами, серед яких виділяють:

– соціально-економічні, побутові, сімейні труднощі;
– нейропсихічні стресові ситуації;
– генітальну патологію;
– екстрагенітальні захворювання;
– обмінні порушення;
– поєднання декількох факторів [4, 6, 11].

Важливу роль у розвитку патологічного КС відіграють спадкові, стресові та фактори зовнішнього середовища [5, 6]. На вік настання менопаузи впливають: паління, голодування, стрес, застосування комбінованих оральних контрацептивів і деяких лікарських препаратів. Так, у тих жінок, що палять, менопауза настає на 1–2 роки раніше, оскільки доведено пригнічувальну дію токсичних речовин тютюнового диму на фолікулярний апарат яєчників [9, 12]. Різке зниження маси тіла або важкі стресові ситуації, ендокринні і деякі соматичні захворювання, оперативні втручання та/або травми можуть призвести до більш раннього припинення менструацій. З іншого боку, у жінок, які вживали естроген-гестагенні препарати з метою контрацепції, менопауза може настати значно пізніше [8, 9, 11, 13].

У разі фізіологічного перебігу пременопаузального періоду відбувається поступове згасання гормональної функції яєчників, яка клінічно характеризується настанням менопаузи. Патологічний перебіг КС відрізняється від фізіологічного тим, що ще у пременопаузі у статевих органах виявляють ознаки гіперестрогенії, які спостерігаються протягом довгого часу [11, 14]. Слизові оболонки піхви і шийки матки тривало зберігають рожевий колір, спостерігається виражена складчастість слизової оболонки зі збереженою секреторною активністю залозистих клітин. Розміри матки не зменшуються, а іноді навіть збільшуються, вона щільна, може бути округлої форми. У частини хворих збільшуються грудні залози. При цьому варіанті, як правило, виникають маткові кровотечі, виявляють міому матки й інші пухлини статевих органів [15, 16].

Вікові зміни, які проявляються патологічним станом певних органів і систем, а також існуючі екстрагенітальні захворювання супроводжуються так само поліморфною симптоматикою. Отже, оцінюючи причини КС, можна стверджувати, що це мультифакторне захворювання, у розвитку якого відіграють роль соматичні захворювання, спадкові фактори, стан навколишнього середовища, стресові та соціальні фактори [4]. Серед жінок перименопаузального віку КС діагностують у 20–14% випадків, причому частіше і з тяжчим перебігом – у мешканок великих міст (30–45%) порівняно з жінками сільської місцевості (20–25%). Це, вочевидь, пов'язано з більш високим темпом життя городянок, більшим стресовим навантаженням, а також несприятливими екологічними факторами [7].

Отже, у клімактеричний період виникає низка процесів, які, суттєво будучи «фізіологічними», призводять до порушення обмінів і розвитку патології з боку серцево-судинної, дихальної, кісткової, сечовидільної та інших систем організму. Ці процеси проходять на тлі прогресуючого дефіциту естрогену, хоча вони не є єдиною причиною змін, що відбуваються [12].

Різноманітна клінічна симптоматика патологічного клімактерію зумовлена наявністю естрогенчутливих рецепторів у різних органах і тканинах [6]. Установлено існування двох типів естрогенчутливих рецепторів – альфа- і бета. У яєчниках, матці, грудних залозах, кістковій тканині присутні як альфа-, так і бета-естрогенові рецептори. Тільки бета-естрогенові рецептори знаходяться у корі головного мозку, супраоптичних і паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса, легенях, кишечнику, сечовому міхурі, жировій тканині. Тільки альфа-естрогенові рецептори знаходяться у гіпофізі, печінці, нирках. Зазначені типи естрогенових рецепторів відрізняються за ступенем сприйняття біологічно активних речовин (гормонів). При цьому можлива вибіркова дія тільки на один з типів естрогенових рецепторів із модуляцією ефектів у відповідних органах-мішенях [17].

Згідно із сучасними уявленнями, у жінок у перименопаузальний період відбуваються істотні зміни гомеостазу: знижується імунний захист, підвищуються неінфекційна захворюваність, частота аутоімунних хвороб, втрачається основа кісткової тканини і розвивається остеопороз, починаються дегенеративні зміни у серцево-судинній системі [4, 11, 12]. Усе це зумовлено зміною будови і функції гіпоталамуса. Старіння гіпоталамуса призводить до підвищення його порогу чутливості до естрогенів, внаслідок чого порушуються механізми негативного зворотного зв'язку і збільшується виділення гонадотропінів. Тому у перименопаузальний період процес загибелі ооцитів і атрезії премордіальних фолікулів прискорюється. Через порушення механізму позитивного зворотного зв'язку не відбувається овуляторного викиду ЛГ і ФСГ, і, як наслідок, порушується процес овуляції. За відсутності жовтого тіла синтез менопаузального прогестерону різко знижується, і виникає прогестеронодефіцитний стан – одна з причин клімактеричних розладів [6, 17].

На сьогодні у всьому світі відзначається невпинне зростання частоти захворювань жіночої сфери, які умовно можна поділити на дисгормональні, запальні і пухлинні. Серед дисгормональних захворювань у перименопаузальному віці часті поєднані патології. Дані різних досліджень свідчать про те, що внаслідок дефіциту прогестерону відбувається морфофункціональна перебудова і матки, і грудинх залоз [4, 12, 15, 18]. Якщо у матці ці процеси супроводжуються гіперплазією ендометрія, то у грудних залозах – набряком і гіпертрофією внутрішньочасточкової сполучної тканини, а надмірна проліферація епітелію проток, яка призводить до їхньої обструкції, при збереженій секреції у альвеолах призводить до збільшення і розвитку кістозних порожнин [12, 18].

Іншим важливим патогенетичним ланцюгом, що впливає на розвиток доброякісної проліферації міометрія і залозистого епітелію грудних залоз, є зміна концентрації пролактину, який бере участь у регуляції гіпоталамо-гіпофізарних взаємодій, хоча його роль у розвитку доброякісної дифузної проліферації дотепер до кінця не вивчена [19]. З одного боку, підвищення вмісту пролактину у сироватці крові є маркером центральних гіпоталамо-гіпофізарних порушень у системі регуляції репродуктивної функції, але з іншого, його надлишок має прямий стимулювальний ефект на проліферативні процеси у периферійних органах-мішенях. Важливими є дані про те, що клітини міоми матки секретують пролактин [15, 17]. Донині немає єдиної моделі патогенетичної терапії, яка б дозволила надати рекомендації практикуючому лікарю щодо вибору раціональних медикаментозних комплексів, а також адекватності тривалості терапії. Безсумнівно, лікування повинно бути комплексним, довготривалим, ураховувати гормональні, метаболічні особливості пацієнтки, її вік і супутню патологію [20].

Поєднана доброякісна патологія матки, з погляду морфологічних досліджень, – це збірне поняття, але є зручним для практикуючого лікаря, що стикається з такими захворюваннями, як гіперпластичний процес ендометрія, міома матки, анедоміоз, поліпи ендометрія [21]. Водночас схожість причин і механізмів їхнього розвитку, той факт, що ці стани (гіперплазії) є проявом загального патологічного процесу і розвиваються анатомічно в одному органі, дозволяє виділити їх у загальну групу поєднаної доброякісної патології матки. Насамперед, ця група об'єднує патологічні стани ендо- і міометрія: міома матки і гіперпластичний процес ендометрія; міома і аденоміоз; міома матки, гіперплазія ендометрія і аденоміоз. Ендометріоз також належить до поєднаної патології матки, позаяк складається з активного ендометрійподібного епітелію і ділянок ендометріоїдних гетеротопій, оточених гіпертрофованим міометрієм [21].

Міома матки, разом із запальними захворюваннями та ендометріозом, є однією з найчастіших хвороб жіночої статевої системи й у структурі гінекологічної захворюваності дорівнює 18–22% [21, 22]. Питома вага жінок старшого віку з міомою матки у гінекологічних стаціонарах – 41–76%, з яких 60–70% потребують оперативного лікування [23, 24]. Привертає увагу той факт, що частота спадкової обтяженості міомою матки становить 14,4–51,6% (тип успадкування має полігенно мультифакторне походження). Констатовано, що ризик можливого виявлення пухлини у найближчих родичів майже у 2 рази перевищує частоту міом матки у жіночій популяції [25]. Відзначено, що найвища частота міом матки спостерігалась у жінок перименопаузального віку [4, 10, 12, 17].

Останніми роками у розвинених країнах відзначається поступове і невпинне зростання (у 2,5 разу) частоти гіперпластичного процесу в ендометрії при міомі матки, поєднання цієї патології досягає 70–87% [23, 24]. Одночасний розвиток міоми і гіперплазії ендометрія спостерігається у 47,6–62,5% жінок у популяції, а поєднання атипової гіперплазії ендометрія з міомою у період перименопаузи зростає до 11% [26].

Високою також є частота внутрішнього ендометріозу у перименопаузальний період, яка, за даними авторів, дорівнює 11,3% [21, 27, 28]. Великий інтерес приділено поєднанню міоми матки з аденоміозом. Їхній одночасний розвиток спостерігається у 80–85% [29–31]. Серед кількості жінок, прооперованих із приводу міоми матки, поєднання її з аденоміозом виявлено у 46–85% [32], а поєднання внутрішнього ендометріозу і гіперпластичних процесів ендометрія спостерігалось у 16,2–25% обстежуваних [28]. За результатами скринінгового обстеження (УЗД, гістероскопія) пацієнток у період перименопаузи патологія ендо- і міометрія виявлена в 46,9% [31].

Вивчаючи механізми розвитку міоми матки, багато дослідників наголошують на існуванні патогенетичного зв'язку її поєднання з внутрішнім ендометріозом, доброякісними і злоякісними пухлинами матки, яєчників і грудних залоз. Загальне утягування і єдність реакції органів репродуктивної системи на гормональний дисбаланс – головна передумова розвитку доброякісних гіперпластичних і ризику виникнення злоякісних процесів [16, 23].

Найбільш поширені з поєднаних патологій – захворювання матки і грудних залоз, особливо у жінок старшого репродуктивного і перименопаузального віку. Так, дисгормональні захворювання грудних залоз (ДЗГЗ) виявляють у 30–70% жінок цієї вікової категорії, а за одночасної наявності гінекологічних хвороб частота ДЗГЗ підвищується до 98% [12, 15, 20, 23]. Ізольованих захворювань грудних залоз взагалі

не існує: їх діагностують у 76–80,8% гінекологічних хворих, і навпаки – гінекологічна захворюваність у цього контингенту становить 115%, тобто на кожну жінку із захворюваннями грудних залоз припадає більше одного гінекологічного діагнозу [15, 17].

До дисгормональних дисплазій грудної залози належать її дифузна та локальна (вузлова) форми. До дифузної форми можна зарахувати всі види так званих мастопатій, а до вузлової – доброякісні пухлини. Розподілення дисгормональних дисплазій на дифузну та вузлову має практичне значення: хворих із дифузними формами лікують консервативно, а з вузловими – оперативно [33, 34].

Розрізняють дві основні форми мастопатії: непроліферативну і проліферативну. При непроліферативній формі основні зміни відбуваються у зв'язувальному апараті і сполучнотканинному каркасі грудної залози. Проліферативний процес характеризується збільшенням маси залозистої тканини, на тлі якої з'являються ділянки аденозу, розширюються і розгалужуються протоки грудної залози [5, 34, 35].

При мастопатії спостерігаються дифузні зміни структури однієї чи обох грудних залоз. Тканини залози набувають тяжистості, зернистості, втрачають гомогенність. Патологоанатомічним змістом мастопатії є проліферація епітеліальної залозистої тканини з утворенням кіст, аденом; розростання сполучної тканини, внаслідок якого формуються фіброми чи ділянки дифузного фіброзу. Іноді проліферація епітеліальної тканини призводить до утворення внутрішньопротокових папілом. Залежно від переважання тих чи інших процесів мастопатії називають аденоматозними, фіброзними, кістозними, кістозно-фіброзними, аденокістозними тощо [15, 17].

Вузлові форми дисгормональних дисплазій – це доброякісні пухлини (аденоми, фіброми, фіброаденоми, кісти), які розвиваються або у здоровій, гомогенній, тканині грудної залози, або утворюються на тлі зернистої чи тяжистої дифузної мастопатії. Така пухлина є щільним вузлом, а кіста має еластичну консистенцію. Відмітною ознакою всіх доброякісних пухлин є різка межа з прилеглою тканиною, рухливість щодо суміжних тканин. Це виявляють під час пальпації, ультразвукового дослідження, на рентгенограмі грудної залози (мамографія). Вирішальне значення для вибору методу лікування має диференціальна діагностика, під час якої визначають доброякісне чи злоякісне походження пухлинного вузла [33, 35].

Доброякісна мастопатія характеризується порушенням диференціювання епітелію, його атипізмом, порушенням гістоструктури, але без інвазії базальної мембрани і з можливістю зворотного розвитку. Насамперед її виникнення пов'язане з порушенням балансу естрогенів. Дослідженнями стану грудних залоз у жінок з явищами гіпер- і гіпоестрогенії доведено значне переважання дифузних і вогнищевих змін при гіперестрогенії. За наявності гіпоестрогенних станів мастопатії кісти грудних залоз діагностують у 5% випадків, гіперплазії – у 7,5%, гіпоплазії – у 45% [19, 36].

Багаторічними дослідженнями щодо захворюваності на ДЗГЗ доведено, що дифузні форми становлять 77,9% від загальної кількості жінок із патологією грудних залоз, вузлові – 8%, кісти – 5,6%, фіброаденоми – 3,7%, новоутворення – 4,4% [37]. Діагностика базувалась на результатах огляду, пальпації, мамографії, ультразвукового обстеження, пункції вузлових утворень і цитологічного дослідження пунктату. Завданням акушера-гінеколога є своєчасне виявлення ранніх проявів патології, поглиблене обстеження, взаємодія із суміжними спеціалістами, що зможе забезпечити своєчасне лікування [36].

Аналізуючи фактори ризику розвитку ДЗГЗ у жінок із гінекологічними захворюваннями, було встановлено, що до груп ризику щодо цієї патології насамперед належать жінки, у яких в анамнезі:

– раннє менархе,
– альгодисменорея,
– зниження частоти народжуваності,
– переривання першої вагітності,
– виконання понад трьох медичних абортів,
– відсутність післяпологової лактації або довготривале годування дитини груддю (більше року),
– наявність екстрагенітальних захворювань – хвороб органів травлення, кровообігу, ендокринної і кістково-м'язової систем, сполучної тканини, органів дихання і сечовидільної системи [38, 39].

При доброякісних гіперпластичних процесах ендо- та міометрія у 74,4% випадків виявляють дисгормональні гіперплазії грудних залоз зі схильністю до розвитку проліферативних форм і вузлових утворень (злоякісних і доброякісних), формування яких відбувається на тлі абсолютної і відносної гіперестрогенії. При цьому 33,2% змін характеризуються гіперплазією залозистого компонента за типом аденозу і залозисто-фіброзної мастопатії, які можна розглядати як типові для цієї генітальної патології [40].

У хворих із синдромом полікістозних яєчників на тлі олігоаменореї, стійкої ановуляції, підвищеного індексу ЛГ/ФСГ, низькою або нормальною секрецією естрогенів, низькою секрецією прогестерону у структурі патологічних змін грудних залоз переважають інволютивні (82,1%). У 43% випадків вони поєднуються з помірною мастопатією. Наявність у пацієнток із синдромом полікістозних яєчників гіперпластичних процесів матки супроводжується формуванням у грудних залозах (53%) аденозу і залозисто-фіброзної мастопатії [39].

У грудних залозах хворих на гіперандрогенію у 85% випадків діагностують дисгормональні гіперплазії, які розвиваються з переважанням фіброзного компонента (55%), аденозу і залозисто-фіброзної мастопатії (30%) [40].

Як вже зазначалось, у патогенезі розвитку патології грудних залоз особливе місце посідає пролактин. Цей гормон не тільки безпосередньо впливає на розвиток проліферативних процесів у грудних залозах, а й збільшує в них кількість рецепторів до естрогенів, підвищує їхню чутливість до найбільш активної фракції естрогенів – естрадіолу, що так само може зумовлювати розвиток проліферативних процесів у тканинах залози [15, 19, 38].

Тиреоїдні гормони щитоподібної залози діють на грудну залозу безпосередньо або через дію на рецептори до інших гормонів, зокрема до пролактину. Вважається, що зниження функції щитоподібної залози підвищує ризик розвитку мастопатії більш ніж у 3 рази (30–35% хворих із ДЗГЗ відрізняються порушеннями тиреоїдного статусу) [38].

Печінка виступає як регулятор різних процесів, пов'язаних з метаболізмом гормонів: синтезу холестерину, гормонозв'язувальних білків крові, механізму інактивації естрогенів (виведення з жовчю у формі ефірів із сірчаною і глюкуроновою кислотами). У 50–70% жінок з мастопатією виявляють захворювання гепатобіліарної системи, травного тракту [16].

Отже, результати наукових досліджень свідчать про те, що патогенез проліферативних дисплазій в органах репродуктивної системи жінок перименопаузального віку безпосередньо пов'язаний із гормональним дисбалансом: відносна гіперестрогенія, дефіцит прогестерону, підвищений рівень пролактину. Наслідком цього є морфофункціональна перебудова залозистого і стромального компонентів як у грудній залозі, так і в матці [23, 36, 40].

У щоденній гінекологічній практиці поєднана патологія матки і грудних залоз спостерігається доволі часто. Багатьма сучасними дослідженнями виявлений прямий сильний кореляційний зв'язок патології грудних залоз із такими гінеколо-

гічними захворюваннями, як міома матки (85%), аденоміоз (67%), гіперплазія ендометрія (82%) [33, 39, 41]. Окремі дослідження свідчать про значне підвищення частоти цієї патології саме у жінок у перименопаузальний період [42].

Складність ведення таких хворих зумовлена наявністю багаточисленних скарг, особливостями діагностики і необхідністю застосування інвазивних процедур для розпізнавання аденоміозу, підслизової міоми матки і патології ендометрія, особливо на ранніх етапах їхнього розвитку, схильністю до одночасного виникнення зазначених патологічних станів ендо- і міометрія, а також ступенем вираженості супутніх екстрагенітальний захворювань, які не дозволяють у достатньому об'ємі використовувати більшість гормональних і антигормональних препаратів [17, 18, 23].

Пацієнтки перименопаузального віку потребують комплексного обстеження лікарями низки спеціальностей. У деяких жінок багато захворювань виявляють уперше тільки у клімактеричний період і, поєднуючись із КС, вони зумовлюють більш тяжкий, тривалий, а іноді й атиповий перебіг захворювання. Гінекологічне обстеження включає: гінекологічний огляд, цитологічне дослідження на атипові клітини, кольпоскопію, дослідження виділень із піхви [10]. Хворі мають потребу у спеціальному обстеженні для уточнення гормональної активності яєчників, визначення рівня естрогенних впливів і виявлення зв'язку між появою патологічних симптомів і клімактеричних змін менструальної функції [10, 15].

Єдність патогенезу процесів в органах, мішенях (матка і грудні залози) зумовлює пошук терапевтичних методів, які впливають на механізми, що запускають розвиток патологічного процесу. Тому лікування і профілактика поєднаної патології матки і грудних залоз повинні бути комплексними, включати немедикаментозну, медикаментозну негормональну і гормональну терапію [17]. Крім того, зважаючи на особливості патогенезу і клінічної симптоматики, підхід до лікування пацієнток повинний бути індивідуальним, після визначення клінічної форми, тяжкості перебігу і тривалості захворювання з урахуванням віку хворої, фази клімактеричного періоду та наявності екстрагенітальних захворювань [10, 17].

У разі консервативного лікування поєднаних патологій статевих органів і грудних залоз у жінок перименопаузального віку, що ґрунтується на розумінні етіопатогенезу захворювання, в основі якого – гормональний дисбаланс, слід визначити стан гормонально активних та гормонально залежних органів. По-перше, треба обстежити статеві органи. Якщо виявлено патологію яєчників чи матки, то лікувальну програму спрямовують на корекцію генітального апарату. Лікування дисгормональних захворювань грудних залоз проводять з урахуванням співвідношення між естрогенами та прогестинами, адже при збільшенні кількості естрогенів переважають проліферативні процеси в епітеліальній залозистій тканині, які зумовлюють розвиток аденом і кіст, а домінування прогестинів стимулює розростання сполучної тканини, призводить до розвитку фіброзу.

Відомо про залежність між функціональною активністю щитоподібної залози й естрогенутворювальною функцією яєчників, яка пригнічується при гіпертиреозі. Гормони щитоподібної залози зменшують також активність кори надниркових залоз [16]. Тому виявлення патології щитоподібної залози також визначає програму лікування. Об'єктом лікування хворих на фіброзну мастопатію на тлі гіпертиреозу має бути щитоподібна залоза. Важливого значення також набуває функціональний стан печінки, який у багатьох пацієнтів є порушеним [6, 11, 18].

На думку низки авторів, для попередження розвитку потенційних ускладнень періоду клімактерія і як основу для проведення коригувального лікування жінкам перименопаузального віку рекомендується раціональний гігієнічний режим, регулювання дієтичного режиму, включення у харчовий раціон овочів, фруктів і вітамінних препаратів для поповнення природного дефіциту вітамінів, показані бальнеологічні та фізичні методи [36, 40, 41].

Важливе значення має психопрофілактична підготовка кожної жінки до перехідного періоду, з обліком медичних і соціально-психологічних аспектів. Це може сприяти полегшеному перебігу патологічних симптомів або навіть попередити їхній розвиток. Пацієнтка повинна бути адекватно поінформована про ті вікові зміни, що відбуваються в організмі під час згасання репродуктивної функції, а також можливостях попередження різних патологічних станів, що супроводжують ці процеси [10, 42].

За літературними даними, заснованими на клінічних дослідженнях, доведено ефективність застосування рослинних і гомеопатичних препаратів у терапії мастопатії, що особливо важливо під час лікування хворих із міомою матки [15, 17]. У різних варіантах клінічного перебігу деяких нозологій ефективність фіто- і гомеопатичних препаратів може досягати 40–87% [15, 36].

Висока біологічна активність рослинних лікувальних засобів, що застосовують для корекції розладів репродуктивної функції, відома давно, однак вивчення механізмів їхнього впливу на організм людини до кінця не завершено. Серед найбільш вивчених лікарських засобів у терапії поєднаних патологій жіночої сфери часто використовують Vitex agnus-castus (вітекс священний), який має допамінергічну дію і знижує патологічний рівень пролактину. Консервативна терапія протягом 3 міс приводить до зниження гіперехогенності залозистого компонента (зменшення набряку тканин), зменшення кількості розширених проток, нерівності їхніх контурів і кишеньковоподібних розширень у них, а також кількості дрібних кіст. Такі ефекти спостерігались у 81,9% пацієнток при фітотерапії та у 76,1% – при гормональній терапії [15, 17, 38].

Нині на особливу увагу заслуговують комплексні гомеопатичні препарати, що діють на естрогенні рецептори, чинять естроген-рецептормодулювальну і навіть онкопротекторну дію [36, 42]. Доцільність комплексного підходу до ведення контингенту з поєднаною патологією матки і грудних залоз підтверджена частотою рецидивів вузлових форм ДЗГЗ: за відсутності консервативного лікування їхнє число майже у 2 рази перевищувало цей показник у пацієнток, які отримували комплексне лікування.

Медикаментозна негормональна терапія включає як засоби, що не діють, так і діючі на естрогенні рецептори [16]. До медикаментозних засобів, що не діють на естрогенні рецептори, належать:

– модулятори функції центральної і вегетативної нервових систем (психолептики, психоаналептики, центральні симпатолітики, холінолітики, антигістамінні препарати, вітаміни групи В та ін.);

– засоби, що підвищують неспецифічну резистентність організму (вітаміни, мікроелементи, ензимні препарати, адаптогени з антиоксидантним ефектом).

Для відновлення метаболічних процесів в організмі рекомендовано також застосовувати препарати, що поліпшують функцію печінки, чинять жовчогінну дію [11, 16, 42].

Отже, адекватно підібране комплексне консервативне лікування дозволяє покращити якість життя 43,4% пацієнток із поєднаними захворюваннями грудних залоз і статевих органів, зменшити прогресування і рецидив ДЗГЗ у хворих на міому матки з 36,7 до 15,9 % [17]. Таке лікування сприяє усуненню гормонального дисбалансу, звуженню проток у грудній залозі, зниженню активності проліферативних процесів, зменшенню утворення сполучнотканинного компонента в ній і уповільнення збільшення міоми матки.

Гормональне лікування рекомендується проводити тільки за відсутності повного ефекту від комплексної негормональної терапії [10]. Метою менопаузальної гормонотерапії (МГТ) є компенсація гормональних змін, що відбуваються в організмі жінки у цей період. Індивідуальний вибір методу гормонального впливу ґрунтується на сукупності симптомів КС до моменту початку лікувального впливу [10].

Залежно від клінічних проявів КС і наявності поєднаної патології можуть бути використані: естрогени, гестагени, комбіновані естроген-гестагенні препарати, поєднання естрогенів з андрогенами, естрогенів з антиандрогенами [10, 12].

Препарати естрогенів випускають у різних лікарських формах, найчастіше для перорального, трансдермального або інтравагінального застосування. Жінкам зі збереженою маткою естрогени призначають за схемою комбінованої, або «врівноважувальної», терапії коли естроген використовують у комбінації з прогестагеном. Даний метод застосовують з метою запобігання розвитку гіперплазії та раку ендометрія. Комбіновану терапію можна проводити циклами, протягом яких окремі компоненти схеми вживають у певні дні місяця або безперервно, коли обидва гормони використовують щоденно [12, 20, 42].

Синтетичним аналогом природного прогестерону, який добре зарекомендував себе під час лікування клімактеричних розладів, є дидрогестерон, що не лише впливає на концентрацію тригліцеридів, але й знижує рівень загального холестерину у середньому на 7% за рік, ліпопротеїнів низької щільності – на 15% і підвищує вміст ліпопротеїнів високої щільності на 12% за рік [12], тобто має виражений кардіопротекторний ефект. Використання дидрогестерону у складі комбінованих естроген-гестагенних препаратів, за результатами порівняльного аналізу з медичною базою даних UK General Practice Research Database, протягом від декількох місяців до декількох років не підвищувало ризик серцево-судинних захворювань порівняно з відсутністю МГТ [12].

Жінки після міомектомії можуть вживати естроген без прогестагену (схема без врівноваження ефектів). Дози залежать від конкретного складу препарату, але у сучасних рекомендаціях пропонують застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом максимально короткого часу, необхідного для зменшення вираженості симптомів і підтримання якості життя у багатьох жінок [42].

На практиці використовують два класи прогестагенів: прогестерон і його похідні, а також синтетичні прогестагени (прогестини) – похідні 19-нортестостерону. Під час вибору гормональних препаратів для лікування поєднаної патології у жінок перименопаузального віку слід враховувати можливість появи небажаних побічних впливів. Також слід пам'ятати, що, крім очікуваної дії на ендометрій, прогестагени можуть різнитися за своїми можливими несприятливими ефектами на метаболізм або за асоційованим ризиком розвитку раку грудної залози за умов поєднання з терапією естрогенами протягом тривалого часу. Абсолютними протипоказаннями до застосування естрогенів є:

– тяжкі захворювання печінки,
– ензимопатії,
– тромбоемболічні захворювання,
– порушення мозкового кровообігу,
– дані в анамнезі щодо раку матки,
– грудних залоз і раку екстрагенітальної локалізації [10, 40, 42].

Вітчизняними і закордонними дослідженнями будо доведено значні переваги і високу ефективність трансдермального уведення естрогенів під час лікування поєднаної патології матки і грудних залоз у перименопаузальний період [43, 44, 45]. При трансдермальному застосуванні відповідно до результатів отриманих гормонограм фіксують повільне зростання рівня естрогенів у крові жінок [45]. Це можна пояснити фармакодинамікою препарату: більша частина естрадіолу через шкіру потрапляє до системного кровообігу безпосередньо, деяка кількість затримується у підшкірно-жировій клітковині і вивільняється у системний кровотік поступово. Така властивість трансдермальних препаратів дозволяє без різких коливань коригувати рівень естрогенів. Оптимістичним є той факт, що у разі зовнішнього застосування естрадіол не піддається дії «першого проходження», що забезпечує більш високу його концентрацію у плазмі крові порівняно з пероральними формами [44]. Аналізуючи біохімічні показники, насамперед коагулограми, до та під час лікування, можна зробити висновок, що трансдермальний шлях уведення естрадіолу має менший вплив на гемостаз, тобто шлях надходження гормону через шкіру безпечніший, ніж пероральний. При трансдермальному використанні естрогенів тривалістю 12 міс, за результатами УЗД, не було виявлено впливу на збільшення діаметра ендометрія та змін в ехографічній картині грудних залоз [45].

Незважаючи на успіхи у розробленні терапевтичних програм для лікування поєднаної патології матки і грудних залоз у жінок у період перименопаузи, існує ще багато запитань щодо застосування МГТ, шляхів уведення гормонів, термінів їхнього використання та ін. Це вимагає проведення коректних наукових досліджень стосовно розроблення алгоритму діагностики і обов'язкової корекції гормональних і дисбіотичних процесів в організмі з об'єктивним оцінюванням як тяжкості клімактеричних розладів, так і лікувальних рекомендацій з урахуванням оцінки співвідношення «ризик–користь» для покращення якості життя жінок у цей період.

Сочетанная патология матки и грудных желез у женщин перименопаузального возраста

О.Ю. Круг

К числу наиболее распространённых патологических процессов в гинекологической практике у женщин перименопаузального периода относятся сочетанная патология матки и грудных желез. Несмотря на длительную историю изучения, эта проблема продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей из-за высокого риска злокачественного перерождения. Особого внимания заслуживают вопросы своевременной качественной диагностики и разработки тактики ведения больных с сочетанной патологией в перименопаузе, поскольку именно в этот период жизни женщины у клиницистов возникают наибольшие трудности при выборе реального лечебного воздействия.

Ключевые слова: *перименопаузальный период, миома матки, дисгормональные заболевания молочных желез, мастопатия, эстрогены, гестагены, фитотерапия, менопаузальная гормонотерапия.*

Combined pathology of the uterus and breasts in women of perimenopausal age

O.Yu. Krug

Among the most common pathological processes in gynecological practice in women of the perimenopausal period are the combined pathology of the uterus and mammary glands. Despite the long history of the study, this problem continues to be the focus of attention of domestic and foreign researchers because of the high risk of malignant degeneration. Particular attention deserves attention to timely quality diagnostics and the development of tactics for the management of patients with combined pathology in perimenopause, since it is during this period of life that women clinicians have the greatest difficulty in choosing the real therapeutic effect.

Key words: *perimenopausal period, uterine myoma, dyshormonal breast diseases, mastopathy, estrogens, progestogens, phytotherapy, menopausal hormone therapy.*

Сведения об авторе

Круг Ольга Юрьевна – Кафедра онкологии Тернопольского государственного медицинского университета имени И.Я. Горбачевского, 46001, г. Тернополь, пл. Воли, 1; тел.: (0352) 52-44-92

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Hammad AE. Women and health security. Wld Hlth Statist. Quart. 2016;49(2):74-7.
2. Tracking Universal Health Coverage: 2017 Global Monitoring Report. WHO and the International Bank for Reconstruction and Development; 2017. 88 p.
3. Розподіл постійного населення України за статтю та віком (на 1 січня 2017 року). Статистичний збірник. Державна служба статистики України. – К.: ТОВ Видавництво Август Трейд, 2017. – 345 с.
4. Татарчук ТФ, Ефименко ОА, Исламова АО. Менопауза: новый взгляд на старую проблему. Репродуктивная эндокринология. 2013;1(9):7-12.
5. Радзинский ВЕ [редактор]. Репродуктивное здоровье: Учеб. пособие. – М.: РУДН, 2011. – 727 с.
6. Вольфф М. фон, Петра Штуте. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина / пер. с нем. под общ. ред. проф. Е.Н. Андреевой. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 512 с.
7. Lole di Francesc Menopause State of the art. 2011. 540 p.
8. De Villiers TJ, Pines A, Panay N et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric. 2013;16:316-37.
9. Gold EB, Crawford SL, Avis NE et al. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. Am J Epidemiol. 2013;178:70-83.
10. Тобі де Вільєрс, Татарчук ТФ. Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії. Здоровье женщины. 2016;4(110):17-27.
11. Савельева ГМ, Сухих ГТ, Серов ВН, Манухин ИБ, Радзинский ВЕ [редакторы]. Гинекология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1008 с.
12. Кирилюк МЛ. Менопауза: сучасні уявлення про безпеку та ефективність лікування. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2014;2(47):63-75.
13. Vessey M., Yeates D. Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. Contraception. 2017;76(6):418-24.
14. Randolph JFJr, Zheng H, Sowers MFR et al. Change in Follicle-Stimulating Hormone and Estradiol Across the Menopausal Transition: Effect of Age at the Final Menstrual Period. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011;96(3):746-54.
15. Радзинский ВЕ [редактор]. Медицина молочной железы и гинекологические болезни. Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: StatusPraesens, 2017. – 345 с.
16. Запорожан ВМ [відп. редактор] та ін. Акушерство та гінекологія: у 4 т.: національний підручник. – К.: ВСВ Медицина, 2013. – 1032 с.
17. Радзинский ВЕ, Ордиянц ИМ, Масленникова МН, Павлова ЕА, Карданова ВВ. Возможности терапии сочетания миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез. Репродуктивна ендокринологія. 2017;4(36):86-9.
18. Подзолкова НМ, Фадеев ИЕ, Полетова ТН, Сумятина ЛВ. Заболевания молочных желез в гинекологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 80 с.
19. Филиппов ОС. Доброкачественные заболевания молочных желез. – М.: МЕДПресс-информ, 2008. – 112 с.
20. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов по профилактике рака молочной железы, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы. 2016;3(12):43-52.
21. Сагиндыкова РР. Патогенетическое обоснование хирургического метода лечения гиперплазии эндометрия у женщин перименопаузального возраста [диссертация]. – М., 2015. – 114 с.
22. Адамян ЛВ [редактор]. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: клинические рекомендации по ведению больных (проект). – М., 2015. – 100 с.
23. Татарчук ТФ, Калугина ЛВ. К вопросу о профилактике и терапии гормонозависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин. Здоровье женщины. 2013;7:51-7.
24. Naftalin J, Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2013;34(1):1-11.
25. Claus EB, Stowe M, Carter D. Family history of breast and ovarian cancer and risk of breast carcinoma in situ. Breast Cancer Res. Treat. 2013;78(1):7-15.
26. Сенчук ЯА, Покровенко ОБ. Современные подходы к выбору метода лечения гиперпластических заболеваний эндо– и миометрия. Охрана материнства и детства. 2015;1(21):64-7.
27. Каминский ВВ, Прокопович ЕВ. Новые аспекты в лечении лейомиомы матки, ассоциированной с эндометриозом. Здоровье женщины. 2017;3(119):32-5.
28. Czernobilsky B. Endometriosis. Obstetrical and Gynecological Pathology. H. Fox (ed.) New York: Churchill Living stone. 2015. P. 763-77.
29. Прудніков ПМ. Поєднання аденоміозу і гіперпластичних процесів матки: удосконалена тактика діагностики та лікування. Здоровье женщины. 2017;7(123):132-34.
30. Поліщук ТП. Поєднання міоми матки та аденоміозу: тактика хірургічного лікування. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. 2017;28(1):173-8.
31. Woźniak A, Woźniak S. Ultrasonography of uterine leiomyomas. Prz Menopauzalny. 2017;16(4):113-7.
32. Abbott JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis, and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;40:68-78.
33. Yao JP, Hao YZ, Chang Q, Geng CY, Chen Y, Zhao WP, Song Y, Zhou X. Value of Ultrasonographic Features for Assessing Malignant Potential of Complex Cystic Breast Lesions J Ultrasound Med. 2017;36(4):699-704.
34. Carauleanu A, Socolov R, Rugina V, Gabia O, Carauleanu DM, Lupascu IA, Socolov D. Comparisons between the non-proliferative and proliferative therapy in fibrocystic mastosis. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2016;120(2):321-7.
35. Мініна ОЮ. Сучасні ендоскопічні технології у діагностиці та лікуванні поєднаної патології матки у жінок старшого віку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. 2017;28(2):74-9.
36. Черенков ВГ, Петров АБ, Тверезовский СА, Строженков ММ. От патогенеза опухолей молочных желез и гинекологических болезней к практическому решению проблемы. Российский онкологический журнал. 2014;5:47-51.
37. Паращук ЮС, Грищенко МГ, Паращук ВЮ, Сафонов РА. Оперативна гінекологія: навч. посібник. – Харків: ХНМУ, 2017. – 132 с.
38. Радзинский ВЕ, Ордиянц ИМ, Масленникова МН, Павлова ЕА. Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям. Возможности оздоровления женщин с сочетанием миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012. – 16 с.
39. Sturdee DW, Pines A. Update IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for medlife health. Climacteric. 2011;14:302-20.
40. Громова АМ, Ляховська ТЮ, Добровольська ЛМ, Громова ОЛ, Бакланова ОЛ. Рання діагностика та профілактика доброякісних захворювань молочної залози в практиці акушера-гінеколога. Світ медицини та біології. 2012;3:76-80.
41. Жабченко ІА. Фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз: самостійне захворювання чи віддзеркалення негараздів жіночого організму? [Інтернет] Слово о здоровье. 2018; 15 (червень). Доступно: http://ozdorovie.com.ua/fibrozno-kistoznahvoroba-molochnih-zaloz-samostiyne-zahvoryuvannya-chi-viddzerkalennya-negarazdiv-zhinochogo-organizmu/
42. Масленникова МН. Эффективность комплексного лечения больных с доброкачественными дисплазиями молочных желез и миомой матки [автореферат диссертации]. – М., 2010. – 96 с.
43. Pinkerton JV, Komm BS, Mirkin S. Tissue selective estrogen complex combinations with bazedox ifene/conjugated estrogens as a model. Climacteric. 2013;16:618-28.
44. Simon JA. What if the Women's Health Initiative had used transdermal estradiol and oral progesterone instead? Menopause. 2014;21:769-83.
45. Герасимова ТВ. Позитивні ефекти трансдермальної менопаузальної гормонотерапії. Тези до Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (до 90-річчя академіка Грищенка В.І.), 20-21 вересня 2018 року, м. Київ // МОЗ України. – 2018. – С. 13–14.

Статья поступила в редакцию 21.11.2018

618.1+617.55-089:616.85:616-08

Комплекс заходів щодо покращання психологічного стану у жінок з гінекологічною, хірургічною та симультанною патологією перед хірургічним лікуванням

В.Л. Дронова[1], О.І. Дронов[1,2], О.М. Мокрик[1], Р.С. Теслюк[1]
[1]ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
[2]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Мета дослідження: **розроблення комплексу заходів щодо покращання психологічного стану у жінок з гінекологічною, хірургічною та симультанною патологією перед хірургічним лікуванням на підставі проведених 3-річних наукових досліджень.**
***Матеріали та методи*. Для вирішення поставлених завдань у дослідження було залучено 106 пацієнток, які були розподілені на три групи.**
До першої групи увійшла 31 пацієнтка з симультанною хірургічною патологією. До другою групи увійшли 48 пацієнток з ізольованою гінекологічною патологією. Пацієнткам першої та другої груп оперативні втручання були проведені у відділенні оперативної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».
До третьої групи увійшли 27 пацієнток з ізольованою хірургічною патологією, яким хірургічну допомогу надавали у хірургічних відділеннях Київської міської клінічної лікарні №10.
На підставі визначення особливостей психологічного стану за методиками Спілбергера–Ханіна та Бека пацієнток усіх трьох груп з симультанною, ізольованою гінекологічною та хірургічною патологією було розподілено на дві підгрупи: з депресивними розладами та з тривожними станами.
Розподілення пацієнток на підгрупи згідно з результатами оцінювання особливостей психологічного стану виявилося наступним. Серед пацієнток першої досліджуваної групи переважали хворі з тривожними станами – 24 (77,4%). Депресивні розлади діагностовані у 7 (22,5%) пацієнток. Серед пацієнток другої групи з ізольованою гінекологічною патологією у 26 (54,2%) виявлені тривожні стани та у 22 (45,8%) – депресивні розлади. У третій групі хворі з ізольованою хірургічною патологією розподілились наступним чином: 17 (62,9%) – з тривожними станами, 10 (37,0%) – з депресивними розладами. Слід зазначити, що нами були діагностовані порушення психологічного стану пацієнток легкого та середнього ступеня. Порушень тяжкого ступеня в жодній з досліджуваних груп виявлено не було.
***Результати*. Розроблено алгоритм заходів психологічної реабілітації пацієнток з гінекологічною, хірургічною та симультанною патологією перед хірургічним втручанням. У першій групі пацієнток з симультанною хірургічною патологією діагностовані переважно тривожні розлади психологічного статусу. У другій та третій групах у пацієнток з ізольованою гінекологічною та хірургічною патологією відповідно виявлені як депресивні, так і тривожні розлади легкого та середнього ступеня вираженості.**
***Заключення*. На підставі виявлених особливостей змін психологічного статусу та ступеня їхньої вираженості були розроблені адекватні лікувальні заходи психологічної реабілітації, представлені у формі алгоритму дій з використанням психологічного впливу (бесіда, консультація) та медикаментозної корекції (препарат Біфрен у середньотерапевтичних дозах), що дозволило провести корекцію психологічної рівноваги та покращити результати хірургічного лікування пацієнток з симультанною, ізольованою гінекологічною та хірургічною патологією.**
Ключові слова: *психологічний стан, хірургічне лікування, симультанна патологія.*

Здавалося б, усунення патології після хірургічного лікування, позитивний післяопераційний прогноз перебігу захворювання створюють сприятливі передумови для ефективного відновлення якості життя пацієнтів [1]. У значної частини пацієнтів до моменту усунення гінекологічної та екстрагенітальної хірургічної патології зберігаються стійкі тривожні стани, а показники працездатності виявляються вищими, ніж до оперативного втручання [2]. Результати досліджень, виконаних протягом останніх років, підтверджують цю тенденцію. Так, на госпітальному етапі реабілітації у 80% пацієнтів діагностують різні тривожні стани [3, 4]. Динаміка психологічного стану хворих є такою, що до операції пацієнти відчувають значне психологічне навантаження. Передопераційна фаза може бути відзначена коливаннями між страхом смерті та нереалістичними очікуваннями від операції. Після операції психологічний статус хворих, як правило, кардинально змінюється. Рання післяопераційна фаза характеризується ейфоричними настроями, фізичним та емоційним полегшенням. За декілька днів до запланованого оперативного втручання у більшості пацієнтів з'являється «передвід'їздний неспокій». У деяких з них може посилитись психопатологічна симптоматика.

Порушення психологічної сфери, які зумовлені наявністю захворювання, посилені тривалим прийняттям рішення про необхідність оперативного втручання, «затягуванням» з хірургічним лікуванням, часто набувають затяжного та стійкого характеру, негативно впливають на особистісну, сімейну та соціально-трудову реабілітацію хворих. Саме це і спонукало до розроблення комплексу психологічної реабілітації жінок з гінекологічною, хірургічною та симультанною патологією перед хірургічним лікуванням.

Психологічна реабілітація – це система психологічних заходів, які сприяють відновленню, корекції та компенсації порушень психічних функцій, станів, соціального статусу людини [5].

Психологічна корекція – це комплекс заходів, спрямованих на подолання порушень психічних функцій або реакцій на травматичний стрес.

Методи психологічної корекції – це комплекс психологічних способів та засобів (вербального та невербального впливу), які використовуються психотерапевтом для подолання негативних психічних станів.

Класифікація методів психологічної корекції:
– методи саморегуляції;
– методи корекції за участю психотерапевта;

Розподіл пацієнток на підгрупи згідно з особливостями оцінювання психологічного стану, n (%)

Група дослідження	Психологічні розлади					
	Тривожні			Депресивні		
	Легкого ступеня	Середнього ступеня	Усього	Легкого ступеня	Середнього ступеня	Усього
Симультанна хірургічна патологія, n=31	11 (35,5)	13 (41,9)	24 (77,4)	3 (9,7)	4 (12,9)	7 (22,5)
Ізольована гінекологічна патологія, n=48	16 (33,3)	10 (20,8)	26 (54,2%)	12 (25,0%)	10 (20,8)	22 (45,8)
Ізольована хірургічна патологія, n=27	11 (40,7)	6 (22,2)	17 (62,9)	6 (22,2)	4 (14,8)	10 (37,0)

– індивідуальна робота з психотерапевтом;
– групова робота з психотерапевтом;
– екстрена корекція;
– планова корекція.

Об'єктом реабілітації є психічне здоров'я людини та особливості його збереження і відновлення у ситуаціях перманентної психотравматизації.

Предметом реабілітації є система психологічних заходів, яка сприяє відновленню, корекції та компенсації порушень психологічного здоров'я.

Заходи з психологічної реабілітації базувались на результатах психодіагностики, які передбачають їхню змістовну сторону та спрямованість і виступають у якості показників оцінювання досягнутих результатів (ефективності). За результатами психодіагностики на кожного пацієнта заповнювали індивідуальну карту психологічної реабілітації, у якій був відображений увесь комплекс корекційних заоходів.

Метою психосоціальної реабілітації є навчання пацієнтки допомагати собі у разі виникнення стресогенних ситуацій, таких, як страх та/або депресія, розвинути здатність психологічної адаптації до наслідків хвороби. Це процес, який повинен:
– починатись негайно;
– тривати безперервно;
– проводитись поетапно;
– бути індивідуалізованим;
– здійснюватись заходами, прийнятними для хворої та її оточення.

Основними заходами психологічної реабілітації були:
– психологічна консультація (бесіда);
– психологічний тренінг;
– психокорекційні заняття в сенсорній кімнаті;
– адекватна фармакологічна терапія тривожних станів.

Психологічна консультація (бесіда) – це спосіб психологічного впливу на пацієнта, який здійснюється шляхом безпосереднього особистого контакту психолога з пацієнтом. Психокорекційні бесіди дозволяють конструктивно вирішити можливі психологічні колізії, які виникають у пацієнтів перед хірургічним лікуванням. Бесіди також відіграють важливу роль щодо психопрофілактики можливих відхилень у поведінці пацієнтів.

Психокорекційні заняття у сенсорній кімнаті: сенсорна кімната – це спеціальним чином організоване оточуюче середовище, яке складається із багатьох різного роду стимуляторів, які впливають на органи зору, слуху, нюху, дотику та вестибулярні рецептори. В умовах цієї кімнати можливе зняття страхів, невротичних станів, проведення корекції поведінки. У ній можливе проведення спеціальних занять або просто використання для релаксації. Проведення сеансів у даній кімнаті було включено у комплексну систему реабілітації пацієнток з гінекологічною, хірургічною та симультанною патологією перед хірургічним втручанням.

Мета дослідження: розроблення комплексу заходів щодо покращання психологічного стану у жінок з гінекологічною, хірургічною та симультанною патологією перед хірургічним лікуванням на підставі проведених 3-річних наукових досліджень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставлених завдань у дане дослідження було залучено 106 пацієнток, які були розподілені на три групи.

До першої групи увійшла 31 пацієнтка з симультанною хірургічною патологією.

До другої групи увійшли 48 пацієнток з ізольованою гінекологічною патологією.

Пацієнткам першої та другої груп оперативні втручання були проведені у відділенні оперативної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

До третьої групи увійшли 27 пацієнток з ізольованою хірургічною патологією, яким хірургічну допомогу надавали у хірургічних відділеннях Київської міської клінічної лікарні № 10.

На підставі визначення особливостей психологічного стану за методиками Спілбергера–Ханіна та Бека пацієнток усіх трьох груп із симультанною, ізольованою гінекологічною та хірургічною патологією було розподілено на дві підгрупи: з депресивними розладами та тривожними станами. Розподіл пацієнток на підгрупи згідно з результатами оцінювання особливостей психологічного стану представлені у таблиці.

Серед пацієнток першої досліджуваної групи переважали хворі з тривожними станами – 24 (77,4%). Депресивні розлади діагностовані у 7 (22,5%) пацієнток. Серед пацієнток другої групи з ізольованою гінекологічною патологією у 26 (54,2%) виявлено тривожні стани та у 22 (45,8%) – депресивні розлади. У третій групі хворі з ізольованою хірургічною патологією розподілились так: 17 (62,9%) – з тривожними станами, 10 (37,0%) – з депресивними розладами. Слід зазначити, що нами були діагностовані у пацієнток порушення психологічного стану легкого та середнього ступеня. Порушень тяжкого ступеня у жодній з досліджуваних груп виявлено не було.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведений порівняльний аналіз рівня депресії засвідчив, що у 7 (22,5%) пацієнток, яким виконані симультанні оперативні втручання, у передопераційний період виявлено середні та легкі рівні депресії, що, ймовірно, можна пояснити провідним механізмом психологічного захисту у жінок з дезадаптацією. Саме у даної когорти пацієнтів застосування методу психологічної консультації (бесіди) є найбільш ефективним. Застосування даного методу полягає у проведенні під час особистого контакту пацієнта та лікуючого лікаря роз'яснення щодо особливостей підготовки, виконання, безпечності, а головне – ефективності симультанних оперативних втручань. Бесіди відбуваються у комфортних для пацієнта умовах. За бажанням пацієнта дана інформація може бути донесена близьким родичам хворого.

У пацієнтів із середнім рівнем депресивних порушень психологічні консультації проводили від 2 до 5 разів, що набувало ознак психологічного тренінгу. При депресивних порушеннях середнього ступеня фармакологічний препарат

Біфрен призначали у дозі 250 мг * 2 рази на добу (ранок, вечір) з моменту госпіталізаціїї до дати оперативного втручання. Дієвість даного призначення підтверджена різким зниженням рівня депресії (до низького) уже на першу добу після хірургічного лікування.

Депресивні порушення легкого ступеня потребували призначення препарату у дозі 500 мг одноразово на ніч протягом перших 3–5 днів після госпіталізації.

Згідно з результатами виконаного порівняльного аналізу, у більшості пацієнток з ізольованою гінекологічною та хірургічною патологією зафіксовані низькі та середні рівні ситуативної тривожності. Це свідчить про тенденцію до «соматизації» розладів, коли на перший план виступають соматичні скарги, пацієнтки зосереджені на відчутті соматичного неблагополуччя, висловлюють тривожні побоювання щодо свого здоров'я.

У даній групі пацієнток окрім психологічної консультації (бесіди) та психологічного тренінгу також використовували адекватну фармакологічну терапію.

Дана терапія полягала у застосуванні препарату Біфрен у середніх терапевтичних дозах. Діюча речовина препарату – фенібут є похідним γ-аміномасляної кислоти та фенілетиламіну, усуває психоемоційне напруження, тривожність, страх і поліпшує сон. Помітно зменшує прояви вазовегетативних симптомів, включаючи головний біль, відчуття тяжкості у голові, порушення сну, дратівливість, емоційну лабільність. На відміну від транквілізаторів, під впливом препарату Біфрен поліпшуються психологічні показники (увага, пам'ять, швидкість і точність сенсорно-моторних реакцій). В емоційно лабільних пацієнтів уже з перших днів терапії даним препаратом поліпшувалося самопочуття, підвищувався інтерес та ініціатива, мотивація до активної діяльності без седативного ефекту чи збудження.

За наявності низького рівня ситуативної тривожності фенібут застосовували за наступною схемою: 250 мг * 3 рази на добу з моменту госпіталізації протягом 3–5 днів перебування у стаціонарі.

У пацієнток із середнім рівнем тривожності застосовували 250 мг вранці та вдень, 500 мг на ніч. Використання фармпрепарату тривало до моменту оперативного втручання, що забезпечило зниження рівня ситуативної тривожності до низького вже на першу добу післяопераційного періоду.

Алгоритм заходів психологічної реабілітації пацієнток з гінекологічною, хірургічною та симультанною патологією перед хірургічним втручанням наведено на малюнку.

В основу побудови алгоритму психологічної реабілітації хворих з гінекологічною, хірургічною та симультанною патологією перед хірургічним втручанням покладено визначення особливостей змін психологічного стану пацієнток перед хірургічними втручаннями та розроблення адекватних заходів психологічної та медикаментозної корекції виявлених порушень.

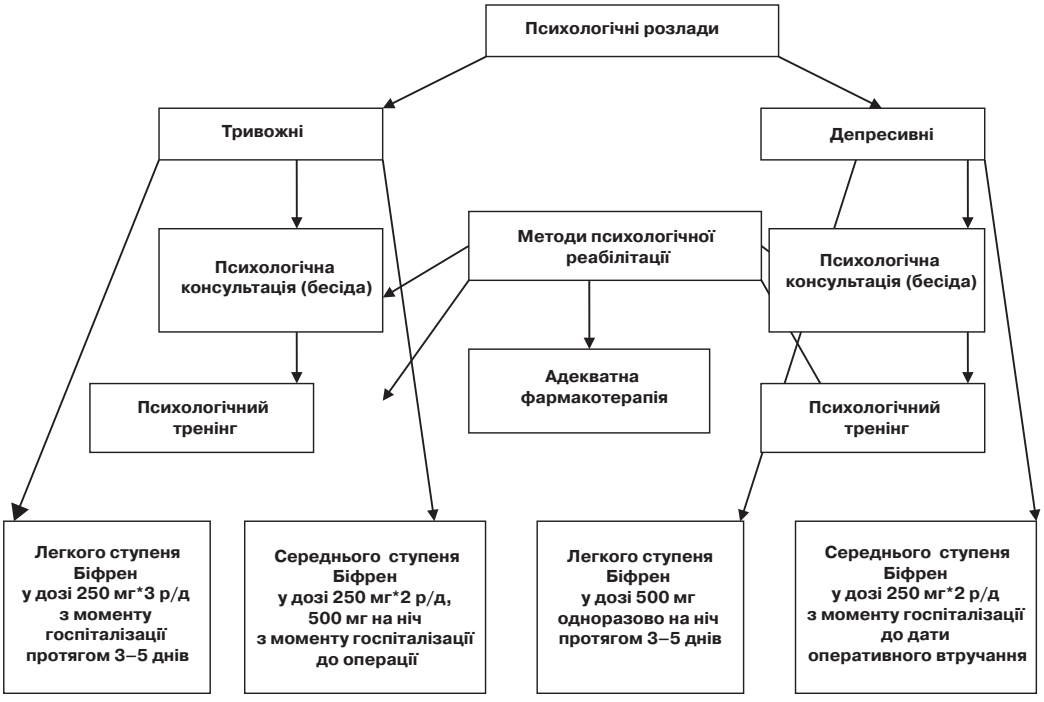
У тих клінічних випадках, коли виявлені зміни психологічного статусу мали депресивний характер, методи психологічної реабілітації застосовували залежно від того, якого рівня були порушення: легкого або середнього. При легких формах депресивних розладів проводили психологічні консультації (бесіди). Депресивні порушення легкого ступеня потребували призначення препарату Біфрен у дозі 500 мг одноразово на ніч протягом перших 3–5 днів після госпіталізації.

У пацієнтів із середнім рівнем депресивних порушень психологічні консультації проводили від 2 до 5 разів, вони набували ознак психологічного тренінгу. При депресивних порушеннях середнього рівня фармакологічний препарат Біфрен призначали у дозі 250 мг × 2 рази на добу (ранок, вечір) з моменту госпіталізаціїї до дати оперативного втручання.

У тих клінічних випадках, коли зміни психологічного статусу мали тривожний характер, методи психологічної реабілітації також залежали від ступеня виявлених порушень, а саме – легкого чи середнього.

У даній групі пацієнток окрім психологічної консультації (бесіди) та психологічного тренінгу також використовували адекватну фармакологічну терапію.

За наявності низького рівня ситуативної тривожності фенібут застосовували за наступною схемою: 250 мг * 3 рази на добу з моменту госпіталізації пацієнтки протягом 3–5 днів перебування в стаціонарі.



Алгоритм заходів психологічної реабілітації

У пацієнток із середнім рівнем тривожності застосовували 250 мг вранці та вдень, 500 мг на ніч. Застосування фармпрепарату тривало до моменту оперативного втручання.

ВИСНОВКИ

На підставі отриманих результатів можна зробити наступні висновки:

1. У першій групі пацієнток із симультанною хірургічною патологією діагностовані переважно тривожні розлади психологічного статусу.

2. У другій та третій групах у пацієнток з ізольованою гінекологічною та хірургічною патологією відповідно виявлені як депресивні, так і тривожні розлади легкого та середнього ступеня вираженості.

3. На підставі виявлених особливостей змін психологічного статусу та ступеня їхньої вираженості були розроблені адекватні лікувальні заходи психологічної реабілітації, представлені у формі алгоритму дій з використанням психологічного впливу (бесіда, консультація) та медикаментозної корекції (препарат Біфрен у середньотерапевтичних дозах), що дозволило провести корекцію психологічної рівноваги та покращити результати хірургічного лікування пацієнток з симультанною, ізольованою гінекологічною та хірургічною патологією.

Комплекс мероприятий по улучшению психологического состояния у женщин с гинекологической, хирургической и симультанной патологией перед хирургическим лечением

В.Л. Дронова, А.И. Дронов, А.Н. Мокрик, Р.С. Теслюк

Цель исследования: разработка комплекса мер по улучшению психологического состояния у женщин с гинекологической, хирургической и симультанной патологией перед хирургическим лечением на основании проведенных 3-летних научных исследований.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач в исследование были включены 106 пациенток, которые были распределены на три группы. В первую группу вошла 31 пациентка с симультанной хирургической патологией. Во вторую группу вошли 48 пациенток с изолированной гинекологической патологией. Пациенткам первой и второй групп оперативные вмешательства были проведены в отделении оперативной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». В третью группу вошли 27 пациенток с изолированной хирургической патологией, которым хирургическую помощь предоставляли в хирургических отделениях Киевской городской клинической больницы № 10.

На основании определения особенностей психологического состояния по методикам Спилбергера–Ханина и Бека пациентки всех трех групп с симультанной, изолированной гинекологической и хирургической патологией были разделены на две подгруппы: с депрессивными расстройствами и тревожными состояниями.

Распределение пациенток на подгруппы согласно результатам оценки особенностей психологического состояния оказалось следующим. Среди пациенток первой исследуемой группы преобладали больные с тревожными состояниями – 24 (77,4%). Депрессивные расстройства диагностированы у 7 (22,5%) пациенток. Среди пациенток второй группы с изолированной гинекологической патологией у 26 (54,2%) выявлены тревожные состояния и у 22 (45,8%) – депрессивные расстройства. В третьей группе больные с изолированной хирургической патологией распределились следующим образом: 17 (62,9%) – с тревожными состояниями, 10 (37,0%) – с депрессивными расстройствами. Следует отметить, что нами были диагностированы нарушения психологического состояния пациенток легкой и средней степени. Нарушений тяжелой степени ни в одной из исследуемых групп выявлено не было.

Результаты. Разработан алгоритм мероприятий психологической реабилитации пациенток с гинекологической, хирургической и симультанной патологией перед хирургическим вмешательством.

В первой группе пациенток с симультанной хирургической патологией диагностированы в основном тревожные расстройства психологического статуса. Во второй и третьей группах у пациенток с изолированной гинекологической и хирургической патологией соответственно обнаружены как депрессивные, так и тревожные расстройства легкой и средней степени выраженности.

Заключение. На основании выявленных особенностей изменений психологического статуса и степени их выраженности были разработаны адекватные лечебные мероприятия психологической реабилитации, представленные в виде алгоритма действий с использованием психологического воздействия (беседа, консультация) и медикаментозной коррекции (препарат Бифрен в среднетерапевтических дозах), что позволило провести коррекцию психологического равновесия и улучшить результаты хирургического лечения пациенток с симультанной, изолированной гинекологической и хирургической патологией.

Ключевые слова: *психологическое состояние, хирургическое лечение, симультанная патология.*

The complex of measures to improve the psychological state in women with gynaecological, surgical and simultaneous pathology before surgical treatment

V.L. Dronova, O.I. Dronov, O.M. Mokryk, R.S. Teslyuk

The objective: based on 3-year scientific research, develop a set of measures to improve the psychological state in women with gynecological, surgical and simultaneous pathology before surgical treatment.

Materials and methods. To solve the tasks, we examined 106 patients, which were divided into three groups.

Materials and methods.The first group consisted of 31 patients with simultaneous surgical pathology. The second group consisted of 48 patients with isolated gynecological pathology. The first and second groups of patients underwent surgical interventions in the Department of Operative Gynecology of the State Institution “IPAG named after academician EM Lukyanova of the NAMS of Ukraine”.

The third group consisted of 27 patients with isolated surgical pathology, to whom surgical assistance was provided in the surgical departments of the Kiev City Clinical Hospital No. 10.

Based on the determination of the peculiarities of the psychological state of patients with simultaneous, isolated gynecological and surgical pathology according to the methods of Spielberger-Khanin and Beck, the patients of all three studied groups were divided into two subgroups: with depressive disorders and anxiety states. The distribution of patients into subgroups according to the results of the assessment of the features of the psychological state is presented in the table. Among the patients of the first study group, patients with anxiety conditions prevailed – 24 (77,4%). Depressive disorders were diagnosed in 7(22,5%) patients, respectively. The distribution of the second group of patients with isolated gynecological pathology was 26(54,2%) – anxiety and 22(45,8%) – depressive disorders, respectively. In patients of the third group with isolated surgical pathology, the patients were distributed as follows: 17(62,9%) with anxiety, 10 (37,0%) with depressive disorders. It should be noted that we diagnosed violations of the psychological state of patients with mild and moderate degrees. Severe violations were not found in any of the studied groups.

Results. An algorithm has been developed for the psychological rehabilitation of patients with gynecological, surgical and simultaneous pathology prior to surgery.

In the first group of patients with simultaneous surgical pathology, diagnosed mainly anxiety disorders of psychological status. In the second and third groups of patients with isolated gynecological and surgical pathology, respectively, both depressive and anxiety disorders of mild and moderate severity were found.

Conclusion. Based on the identified features of changes in the psychological status and their severity, adequate therapeutic measures of psychological rehabilitation were developed, presented in the form of an action algorithm using psychological influence (conversation, consultation) and drug correction (Befren preparation in average therapeutic doses) on the revealed violations, allowed to correct psychological balance and improve the results of surgical treatment of patients with simultaneous, isolated gynecological and surgical pathology.

Key words: *psychological state, surgical treatment, simultaneous pathology.*

Сведения об авторах

Дронова Виктория Леонидовна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 489-53-63. *E-mail: oog_ipag@ukr.net*

Дронов Алексей Иванович – Кафедра общей хирургии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Киевский центр хирургии заболеваний печени, желчных протоков и поджелудочной железы, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 489-53-63

Мокрик Александра Николаевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 489-53-63. *E-mail: oog_ipag@ukr.net*

Теслюк Роман Святославович – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 489-53-63. *E-mail: oog_ipag@ukr.net*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Тарабрина Н.В. Психология травматического стресса: Теория и практика. – М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2009. – 304 с.
2. Реан А.А., Кудашев А.Р., Баранов А.А. Психология адаптации личности / А.А. Реан.– СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2008. – 471 с.
3. Ромек В.Г., Конторович В.А., Крукович Е.И. Психологическая помощь в кризисных ситуациях / В.Г. Ромек. – СПб.: Речь, 2005. – 256 с.
4. Малкина-Пых И.Г. Экстремальные ситуации. Справочник практического психолога /И.Г. Малкина-Пых. – М.: Изд-во Эксмо, 2006. – 960 с.
5. Гнездилов А.В. Психология и психотерапия потерь / А.В. Гнездолов. – СПб.: Речь, 2002. – 162 с.

Статья поступила в редакцию 03.12.2018

ДО УВАГИ АВТОРІВ! АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

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

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

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

У реєстраційній формі послідовно заповнюють обов'язкові поля: «**First name**», «**Last name**», «**E-mail**», «**Re-enter E-mail**», «**Password**2 (Пароль), «**Confirm password**».

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

Нижче визначається «**Default privacy for new works**», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «**Public**», «**Limited**», «**Private**».

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

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

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

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

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

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

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

УДК: 618.14-007.61+618.14-006]-07

Клініко-анамнестичні особливості різних форм гіперпластичних процесів ендометрія у поєднанні з міомою матки

Ю.Я. Круть, Н.А. Земляна
Запорізький державний медичний університет

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ), багато питань патогенезу, діагностики, лікування та профілактики цієї патології до сьогодні залишаються невирішеними.
Мета дослідження: **визначення клініко-анамнестичних особливостей гіперпластичних процесів ендометрія за даними ретроспективного аналізу.**
Матеріали та методи. **Обстежено 125 пацієнток з різними формами гіперпластичних процесів ендометрія, які знаходились на лікуванні у гінекологічному відділенні КУ «Міська клінічна лікарня №7» м. Запоріжжя. Пацієнтки були розподілені на групи залежно від конкретної форми гіперплазії ендометрія. До першої групи увійшли 34 хворі на просту гіперплазію ендометрія без атипії (середній вік – 41,6±1,31 року). До другої групу увійшли 47 пацієнток з комплексною гіперплазією ендометрія без атипії (середній вік – 40,9±1,34 року). До третьої групи увійшли 44 пацієнтки з поліпами ендометрія (середній вік – 41,59±1,34 року). Пацієнткам проведені ультразвукове обстеження на апараті «MyLab50» («Esaote», Італія) та відеогістероскопія («Karl Storz», Німеччина). Морфологічне дослідження макропрепаратів виконували у патологоанатомічному відділенні Університетської клініки ЗДМУ.**
Результати. **Достовірні відмінності за віком були лише у групі простої гіперплазії, де пацієнтки з міомою були старші на 19,5% ($p<0,05$). Частота артеріальної гіпертензії (АГ) була достовірно вище у групах простої (на 14,1%; $p<0,05$) та комплексної гіперплазії (на 7,7%; $p<0,05$) порівняно з групою поліпів ендометрія. Частота поєднання міоми матки та ГПЕ була достовірно вищою при комплексній гіперплазії ендометрія без атипії порівняно з групою простої гіперплазії ($p<0,05$) та поліпів ендометрія ($p<0,05$). Аденоміоз також достовірно частіше спостерігався у пацієнток з комплексною ($p<0,05$) порівняно з групою простої гіперплазії ендометрія. Основною причиною звернення до лікаря пацієнток з ГПЕ були порушення репродуктивної функції у формі безплідності, що співвідноситься з даними досліджень інших авторів. Безплідність дещо частіше спостерігалась у пацієнток з комплексною гіперплазією (40,7%).**
Заключення. **Жінки з простою гіперплазією у поєднанні з міомою матки були достовірно старші за віком від хворих без міоми. У пацієнток з ГПЕ найбільш поширеною коморбідною патологією була міома матки, яку достовірно частіше виявляли у пацієнток з комплексною гіперплазією. З коморбідної соматичної патології у пацієнток з ГПЕ частіше виявляли артеріальну гіпертензію, яка була достовірно більш поширеною у групах простої та комплексної гіперплазії. Основною причиною звернення до лікаря жінок із ГПЕ та міомою матки були порушення репродуктивної функції у формі безплідності.**
Ключові слова: *гіперпластичні процеси ендометрія, проста гіперплазія ендометрія, комплексна гіперплазія ендометрія, міома матки.*

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ), багато питань патогенезу, діагностики, лікування та профілактики цієї патології до сьогодні залишаються невирішеними [2]. ГПЕ представляють суттєву медико-соціальну проблему, що пояснюється довготривалим рецидивуючим перебігом, проблемами діагностики та прогнозування перебігу, а також високим ризиком трансформації у злоякісні пухлини [4].

У структурі гінекологічних захворювань частка ГПЕ становить від 15 до 50% [11]. Останнім часом спостерігається зростання поширеності цих захворювань у жінок різних вікових груп [9].

За даними сучасних досліджень, зростання частоти випадків розвитку раку ендометрія у пери- та постменопаузі у 75% є результатом малігнізації ГПЕ (50–100 нових випадків за рік у європейських країнах) [9]. Доведено, що пік поширеності гіперпластичних процесів припадає на пізній репродуктивний вік [1]. При цьому частота і терміни, у які розвивається малігнізація, коливаються у широких межах (від 0,25 до 50%) і багато в чому залежать від форми гіперплазії ендометрія [4].

ГПЕ дифузного характеру належать до однієї з основних форм проліферативної патології ендометрія, яка є доволі гетерогенною. До неї відносять широкий спектр патологічних процесів, наприклад, доброякісні естрогенозалежні проліферацийні залози, моноклональні генетично зумовлені розростання та інше [6]. Поширеність ГПЕ у популяції оцінити досить складно, тому що переважно обстеженню підлягають лише жінки, які мають ті чи інші симптоми, у той час як безсимптомні пацієнтки залишаються поза увагою [1, 6]. За даними С.М. Корнієнко [6], просту гіперплазію ендометрія у жінок віком до 45 років з різноманітними порушеннями репродуктивної функції виявляють у 6,1% пацієнток, а аденоматозну або комплексну гіперплазію – у 6,6%.

Однією з найбільш поширених коморбідних патологій у пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрія є міома матки. За даними різних дослідників, її поширеність серед хворих із ГПЕ становить від 29 до 96% [6, 10]. Це зумовлює актуальність дослідження особливостей ГПЕ у поєднанні з міомою матки.

Мета дослідження: визначення клініко-анамнестичних особливостей гіперпластичних процесів ендометрія за даними ретроспективного аналізу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 125 пацієнток з різними формами ГПЕ, які знаходились на лікуванні у гінекологічному відділенні КУ «Міська клінічна лікарня № 7» м. Запоріжжя. Пацієнтки були розподілені на групи залежно від конкретної форми гіперплазії ендометрія.

До першої групи увійшли 34 хворі на просту гіперплазію ендометрія без атипії (ПГБА) (середній вік – 41,6±1,31 року).

До другої групи увійшли 47 пацієнток з комплексною гіперплазією ендометрія без атипії (КГБА) (середній вік – 40,9±1,34 року).

Таблиця 1

Структура хворих з гіперпластичними процесами ендометрія

Форма гіперпластичного процесу	%	Середній вік, роки	Кількість хворих, n
ПГБА без міоми	14,4	37,5±1,24	18
ПГБА з міомою	12,8	46,6±1,36*	16
КГБА без міоми	16,0	37,9±1,14	20
КГБА з міомою	21,6	40,9±1,75	27
Поліпи ендометрія без міоми	19,2	37,3±1,54	24
Поліпи ендометрія з міомою	16,0	41,5±1,89	20
Усього	100,0	39,4±1,65	125

Примітка. * – З підгрупою ПГБА без міоми відмінності достовірні ($p<0,05$).

Таблиця 2

Аналіз коморбідної патології при гіперпластичних процесах ендометрія, n (%)

Коморбідна патологія	ПГБА, n=34	КГБА, n=47	Поліпи ендометрія, n=44
Аденоміоз	4 (11,8)	12 (25,5)*	7 (15,9)
Міома матки	16 (47,1)	27 (61,3)**	20 (45,5)

Примітки: * – з групою ПГБА відмінності достовірні ($p<0,05$); ** – з групою поліпів ендометрія відмінності достовірні ($p<0,05$).

Таблиця 3

Аналіз клінічних проявів при ГПЕ у поєднанні з міомою, n (%)

Клінічний прояв	ПГБА, n=16	КГБА, n=27	Поліпи ендометрія, n=20
Безплідність	6 (37,5)	11 (40,7)	6 (30,0)
Гіперполіменорея	4 (25,0)	9 (33,3)	5 (25,0)
Дисменорея	5 (31,25)	10 (37,1)	4 (20)
Метрорагія	3 (18,75)	7 (25,9)	5 (25,0)
Альгодисменорея	3 (18,75)	7 (25,9)	4 (20)
Інші	2 (12,5)	3 (11,1)	2 (10,0)

До третьої групи увійшли 44 пацієнтки з поліпами ендометрія (середній вік – 41,59±1,34 року).

Усі групи були зіставні за віком. Групи були розділені на підгрупи залежно від наявності міоми матки. Пацієнткам проведені ультразвукове дослідження на апараті «MyLab50» («Esaote», Італія) та відеогістероскопія («Karl Storz», Німеччина). Морфологічне дослідження макропрепаратів виконували у патолого-анатомічному відділенні Університетської клініки ЗДМУ.

Статистичне оброблення проводили із застосуванням пакета статистичних програм «Statistica 6.0 for Windows» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Гіпотезу про нормальність розподілення досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро–Уїлка. Достовірність відмінностей оцінювали за допомогою подвійного t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Оцінку відмінностей якісних показників у групах визначали за допомогою критерію χ^2 з поправкою Йейтса. Перемінні представлені у формі M±m (середнє арифметичне ± похибка середнього арифметичного). Відмінності вважали достовірними при $p<0,05$. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду пацієнтів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз вікових особливостей засвідчив, що у хворих з міомою матки спостерігалась тенденція до збільшення середнього віку (табл.1). Достовірні відмінності за віком були лише у групі простої гіперплазії, де пацієнтки з міомою були старші на 19,5% ($p<0,05$).

Серед коморбідної соматичної патології у пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрія частіше діагностували артеріальну гіпертензію (АГ) (табл. 2). Частота АГ була достовірно вище у групах простої (на 14,1%; $p<0,05$) та комплексної гіперплазії (на 7,7%; $p<0,05$) порівняно з групою поліпів ендометрія. Під час оцінювання частоти цукрового діабету достовірних відмінностей між групами не виявлено.

Серед супутньої гінекологічної патології найбільш поширеною була міома матки. При цьому частота поєднання міоми матки та ГПЕ була достовірно вищою при комплексній гіперплазії ендометрія без атипії порівняно з групою простої гіперплазії ($p<0,05$) та поліпів ендометрія ($p<0,05$). Аденоміоз також достовірно частіше спостерігався у пацієнток з комплексною ($p<0,05$) порівняно з групою простої гіперплазії ендометрія. Висока поширеність цих патологічних станів у пацієнток з ГПЕ, можливо, зумовлена взаємним впливом проліферативних процесів ендо- та міометрія [8, 10]. У багатьох дослідженнях також виявляють часте поєднання ГПЕ з міомою матки і аденоміозом. Це зумовлює актуальність дослідження цієї категорії пацієнток [8, 10].

Під час аналізу клінічних проявів ГПЕ у поєднанні з міомою (табл. 3) виявлено, що основною причиною звернення до лікаря таких пацієнток були порушення репродуктивної функції у формі безплідності, що співвідноситься з даними досліджень інших авторів [7]. Безплідність дещо частіше спостерігалася у пацієнток з комплексною гіперплазією (40,7%). Високу поширеність порушень репродуктивної функції у даної категорії пацієнток можна пояснити тим, що її основними причинами є ендокринопатії та хронічні запальні захворювання органів малого таза [3], які одночасно є етіологічними чинниками ГПЕ [2]. Також досить поширеними були різноманітні порушення менструального циклу, серед яких досліджували частоту виявлення гіперполіменореї, дисменореї, метрорагії та альгодисменореї. Середній термін наявності порушень менструального циклу становив 9,2±0,78 місяця у групі простої гіперплазії ендометрія, 10,3±0,67 місяця – у групі комплексної гіперплазії та 8,4±0,54 місяця – у групі поліпів ендометрія.

За всіма показниками відмінності між групами не мали статистичної значущості у зв'язку з невеликою кількістю пацієнток у вибірці. Отже, за результатами даного дослідження, частота виявлення різних симптомів та рецидивів ГПЕ достовірно не відрізнялась у групах простої та комплексної гіперплазії ендометрія, якщо спостерігалось поєднання з міомою матки (див. табл. 3). Це свідчить про те, що за наявності міоми клінічні прояви простої та комплексної гіперплазії суттєво не відрізняються. Пояснити це можна тим, що початково проста гіперплазія, яка має високий проліферативний потенціал, може рецидивувати у формі як простої, так і комплексної гіперплазії [5].

ВИСНОВКИ

1. Жінки з простою гіперплазією у поєднанні з міомою матки були достовірно старші за хворих без міоми на 19,5% ($p<0,05$). При порівнянні інших груп спостерігалася тенденція до того, що пацієнтки із супутньою міомою мали більший середній вік.

2. У пацієнток з ГПЕ найбільш поширеною коморбідною патологією була міома матки, яку достовірно частіше діагностували у пацієнток з комплексною гіперплазією порівняно з хворими інших груп ($p<0,05$). Друге місце за поширеністю у жінок з ГПЕ посідав аденоміоз, який достовірно частіше виявляли у пацієнток з комплексною гіперплазією порівняно з хворими на просту гіперплазію ендометрія ($p<0,05$). Серед коморбідної соматичної патології у пацієнток з ГПЕ частіше фіксували артеріальну гіпертензію, яка була достовірно більш поширеною у групах простої (на 14,1%; $p<0,05$) та комплексної гіперплазії (на 7,7%; $p<0,05$) порівняно з групою поліпів ендометрія.

3. Основною причиною звернення до лікаря жінок із ГПЕ та міомою матки були порушення репродуктивної функції у формі безплідності. Відзначали тенденцію до більшої поширеності безплідності у пацієнток з комплексною гіперплазією (40,7%) порівняно з іншими групами. Достовірної різниці за клінічними проявами та давністю порушень менструального циклу між групами не виявлено.

4. Середній термін наявності порушень менструального циклу становив 9,2±0,78 місяця у групі простої гіперплазії ендометрія, 10,3±0,67 місяця – у групі комплексної гіперплазії та 8,4±0,54 місяця – у групі поліпів ендометрія. Частота рецидивів була однаково високою у групах простої та комплексної гіперплазії ендометрія у поєднанні з міомою матки.

Клинико-анамнестические особенности различных форм гиперпластических процессов эндометрия в сочетании с миомой матки

Ю.Я. Круть, Н.А. Земляная

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ), многие вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики этой патологии до настоящего времени остаются нерешенными.

Цель исследования: определение клинико-анамнестических особенностей гиперпластических процессов эндометрия по данным ретроспективного анализа.

Материалы и методы. Обследовано 125 пациенток с различными формами гиперпластических процессов эндометрия, которые находились на лечении в гинекологическом отделении КУ «Городская клиническая больница № 7» г. Запорожья. Пациентки были разделены на группы в зависимости от конкретной формы гиперплазии эндометрия. В первую группу вошли 34 больные с простой гиперплазией эндометрия без атипии (средний возраст – 41,6±1,31 года). Во вторую группу вошли 47 пациенток с комплексной гиперплазией эндометрия без атипии (средний возраст – 40,9±1,34 года). В третью группу вошли 44 пациентки с полипами эндометрия (средний возраст – 41,59±1,34 года). Пациенткам проведено ультразвуковое исследование на аппарате «MyLab50» («Esaote», Италия) и видеогистероскопия («Karl Storz», Германия). Морфологическое исследование макропрепаратов выполняли в патологоанатомическом отделении Университетской клиники ЗГМУ.

Результаты. Достоверные различия по возрасту были только в группе простой гиперплазии, где пациентки с миомой были старше на 19,5% ($p<0,05$). Частота артериальной гипертензии (АГ) была достоверно выше в группах простой (на 14,1%; $p<0,05$) и комплексной гиперплазии (на 7,7%; $p<0,05$) по сравнению с группой полипов эндометрия. Частота сочетания миомы матки и ГПЭ была достоверно выше при комплексной гиперплазии эндометрия без атипии по сравнению с группой простой гиперплазии ($p<0,05$) и полипов эндометрия ($p<0,05$). Аденомиоз также достоверно чаще наблюдался у пациенток с комплексной ($p<0,05$) по сравнению с группой простой гиперплазии эндометрия. Основной причиной обращения к врачу пациенток с ГПЭ были нарушения репродуктивной функции в виде бесплодия, что соотносится с данными исследований других авторов. Бесплодие несколько чаще наблюдалось у пациенток с комплексной гиперплазией (40,7%).

Заключение. Женщины с простой гиперплазией в сочетании с миомой матки были достоверно старше больных без миомы. У пациенток с ГПЭ наиболее распространенной коморбидной патологией была миома матки, которую достоверно чаще выявляли у пациенток с комплексной гиперплазией. Из коморбидной соматической патологии у пациенток с ГПЭ чаще диагностировали артериальную гипертензию, которая была достоверно более распространенной в группах простой и комплексной гиперплазии. Основной причиной обращения к врачу женщин с ГПЭ и миомой матки были нарушения репродуктивной функции в форме бесплодия.

Ключевые слова: *гиперпластические процессы эндометрия, простая гиперплазия эндометрия, комплексная гиперплазия эндометрия, миома матки.*

Clinical and anamnestic features of various forms of endometrial hyperplastic processes in combination with uterine myoma

Yu.Ya. Krut, N.A. Zemlyana

Despite the large number of studies devoted to the study of endometrial hyperplastic processes (EHP), many issues of the pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention of this pathology remain unresolved to date.

The objective: determine the clinical and anamnestic features of hyperplastic processes of endometrium according to the data of a retrospective analysis.

Materials and methods. We examined 125 patients with various forms of endometrial hyperplastic processes who were treated at the gynecological department of the «City Clinical Hospital No. 7» in Zaporizhia. Patients were divided into groups depending on the specific form of endometrial hyperplasia. The first group included 34 patients with simple endometrial hyperplasia without atypia (mean age 41.6±1.31 years). The second group consisted of 47 patients with complex endometrial hyperplasia without atypia (mean age 40.9±1.34 years). The third group consisted of 44 patients with endometrial polyps (mean age 41.59±1.34 years). The patients underwent an ultrasound examination with the device «MyLab50» («Esaote», Italy) and video hysteroscopy («Karl Storz», Germany). The morphological study of macropreparations was performed in the pathoanatomical department of the University Hospital of the Ural State Medical University.

Results. Significant differences in age were only in the group of simple hyperplasia, where patients with myoma were 19.5% older ($p<0.05$). The frequency of arterial hypertension was significantly higher in the simple (14.1%; $p<0.05$) and complex hyperplasia (7.7%; $p<0.05$) groups compared with the endometrial polyp group. The frequency of combination of uterine fibroids and EHP was significantly higher with complex endometrial hyperplasia without atypia compared with the group of simple hyperplasia ($p<0.05$) and endometrial polyps ($p<0.05$). Adenomyosis was also significantly more frequently observed in patients with complex ($p<0.05$) compared with the group of simple endometrial hyperplasia. The main reason for going to the doctor for patients with EHP were impaired reproductive function in the form of infertility, which correlates with data from other authors. Infertility was somewhat more frequently observed in patients with complex hyperplasia (40.7%).

Conclusions. Women with simple hyperplasia combined with uterine myoma were significantly older than patients without fibroids. In patients with EHP, uterine fibroid was the most common comorbid pathology, was significantly more common in patients with complex hyperplasia. Among the comorbid somatic pathology in patients with EHP, arterial hypertension was more common, which was significantly more common in groups of simple and complex hyperplasia. The main reason for seeking medical attention in women with EHP and uterine myoma was reproductive function disorders in the form of infertility.

Key words: *endometrial hyperplastic processes, simple hyperplasia of the endometrium, complex hyperplasia of the endometrium, uterine myoma.*

Сведения об авторах

Круть Юрий Яковлевич – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26; тел.: (068) 877-57-95. *E-mail: yuriy.krut@ukr.net*

Земляная Наталия Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26; тел.: (067) 878-58-35. *E-mail: natalyzemlyana@gmail.com*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бенюк В.О. Сучасні детермінанти патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія / В.О. Бенюк, В.М. Гончаренко, Т.Р. Никонюк // Здоровье женщины. – 2016. – № 5. – С. 137–142.

2. Вовк И.Б. Гиперплазия эндометрия (Клиническая лекция) / И.Б. Вовк, Н.Е. Горбань, О.Ю. Борисюк // Здоровье женщины. – 2016. – № 5. – С. 10–18.

3. Данкович Н.А. Причины и формы бесплодия. Современные возможности диагностики и лечения / Н.А. Данкович, В.Н. Воробей-Виховская // Здоровье женщины. – 2013. – № 3. – С. 192–197.

4. Запорожан В.Н. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия /В.Н. Запорожан, Т.Ф. Татарчук, В.Г. Дубинина, Н.В. Косей // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1 (3). – С. 5–12.

5. Коваленко Є.П. Клинические особенности течения пролиферативных заболеваний эндометрия у женщин фертильного и раннего менопаузального возрастов / Є.П. Коваленко // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – № 2 (62) – С. 41–46.

6. Корнієнко С.М. Оптимізація лікування гіперпластичних процесів ендометрія в пізньому репродуктивному періоді за допомогою гістероскопічної техніки «холодної петлі» / С.М. Корнієнко // Гінекологія. – 2017. – 6 (14) – С. 44–49.

7. Кузнецова И.В. Возможности терапии гиперпластических процессов эндометрия/ И.В. Кузнецова // Трудный пациент. – 2010. – Т. 8, № 1–2. – С. 18–22.

8. Сидорова И. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности клиники и терапии / И. Сидорова, А. Унанян, Р. Власов // Врач. – 2011. – № 3. – С. 58–60.

9. Acmaz G. Evaluation of of endometrial precancer ous lesions in postmenopausal obese womena high risk group? G. Acmaz, H. Aksoy, E. Albayrak [et al.] // Asian. Pac. J. Cancer Prev. – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 195–198.

10. Hileeto D. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement / D. Hileeto, O. Fadare, M. Martel et al. // World J. Surgical Oncology. – 2005. – Vol. 3. – P. 8.

11. Trimble C.L. Management of endometrial precancers / C.L. Trimble, M. Method, M. Leitao [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 120, № 5. – P. 1160–1175.

Статья поступила в редакцию 06.12.2018

УДК 618.1-089:616-089.168.1:616-036

Прогнозування перебігу післяопераційного періоду у жінок з симультанними хірургічними втручаннями

В.Л. Дронова[1], О.І. Дронов[1,2,3], О.М. Мокрик[1], Р.С. Теслюк[1], Ю.П. Бакунець[1,3], П.П. Бакунець[1,3], Л.О. Рощіна[1,2,3]
[1]ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
[2]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ
[3]Київська міська клінічна лікарня № 10

У статті наведені дані щодо прогнозування перебігу післяопераційного періоду у жінок з симультанними хірургічними втручаннями.

***Мета дослідження*: прогнозування перебігу післяопераційного періоду у жінок із симультанними хірургічними втручаннями, а саме – лейоміомою матки та варикозною хворобою нижніх кінцівок, на підставі оцінки імунологічного та психологічного статусів для покращання якості їхнього життя та зменшення періоду післяопераційної реабілітації.**

***Матеріали та методи*. Для вирішення поставлених завдань у відділенні оперативної гінекології обстежено 27 жінок з поєднаною гінекологічною і екстрагенітальною хірургічною патологією, яким разом із загальноклінічним обстеженням проводили імунологічне дослідження та оцінювання психологічного статусу. З метою прогнозування перебігу післяопераційного періоду у пацієнток після виконання симультанних хірургічних втручань (лейоміома матки та варикозна хвороба нижніх кінцівок) були використані показники імунологічного статусу, а саме – інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), С-реактивного білка (СРБ). Забір крові для дослідження здійснювали до операції, на 1, 2-у та 3-ю добу післяопераційного періоду та визначали показники оцінювання психологічного статусу за шкалою тривожності Спілбергера–Ханіна та шкалою депресії Бека. Дані для цього дослідження були отримані протягом 2017 р. у ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».**

***Результати*. Найбільш інформативним показником ступеня тяжкості хірургічної агресії є ІЛ-6. Він пропорційно відображає ступінь і динаміку хірургічної травми. Підвищення концентрації СРБ у післяопераційний період було відтерміновано на одну добу внаслідок підвищення концентрації ІЛ-6 у досліджуваній групі. Це можна пояснити тим, що відтермінована відповідь СРБ є наслідком активації та стимуляції його синтезу ІЛ-6, що підтверджено даними наукової літератури. СРБ опосередковано реагує на травму і може бути використаний як додаткове дослідження під час моніторингу у післяопераційний період. Швидке і достовірне зниження концентрації ІЛ-6, починаючи з 2-ї доби післяопераційного періоду, найбільш об'єктивно відображає перебіг репаративних процесів, корелюючи з термінами реабілітації хворих.**

***Заключення*. Результати дослідження доводять, що виконання симультанних операцій сприяє позитивній індукції імунної відповіді за умов істотного гальмування імунореактивності. При цьому відповідно швидше відбувається реабілітація пацієнтів у післяопераційний період.**

Отже, розроблений спосіб прогнозування перебігу післяопераційного періоду у жінок із симультанними хірургічними втручаннями може бути використаний у гінекологічних та хірургічних відділеннях, де пацієнткам надається симультанна хірургічна допомога.

Ключові слова: *симультанні операції, інтерлейкін-6, С-реактивний білок, психологічний статус.*

На сьогодні не викликає сумнівів перспективність використання симультанних оперативних втручань у хворих з поєднаною гінекологічною та екстрагенітальною хірургічною патологією.

В останні роки відзначено тенденцію до збільшення кількості хворих з гінекологічною патологією, у яких виявлені екстрагенітальні хірургічні захворювання, частота їх виникнення коливається від 2,8 до 63,0% [1, 2].

Усе більше уваги приділяється особливостям психофізіологічних показників у хворих, яким планують чи виконані симультанні оперативні втручання. Основним етапом лікування хірургічного хворого є оперативне втручання, що є багатокомпонентним стресом. Факторами, які визначають його розвиток, є психоемоційне напруження, біль, патологічні рефлекси небольового характеру, крововтрата, ураження тканин та анестезія. При цьому провідна роль відводиться психоемоційному фактору. На тлі незаперечних досягнень сучасної науки у хірургічній практиці до сьогодні зберігають свою актуальність питання, пов'язані з тим, що відчуває пацієнт у зв'язку з виконанням оперативного втручання і які негативні психогенні наслідки при цьому розвиваються. Значний внесок у це роблять особливості особистості хворого і специфіка умов, у яких надається хірургічна допомога. Саме тому психологічний фактор – важлива і далеко не завжди адекватно врахована хірургами та анестезіологами умова, що визначає розвиток стресу, асоційованого з операцією [3].

Привертає на себе увагу відсутність даних наукових праць щодо визначення за допомогою цих методик змін психологічного стану у поєднанні зі змінами імунологічних показників у післяопераційний період у жінок, які перенесли симультанні хірургічні втручання [4, 5].

Мета дослідження: прогнозування перебігу післяопераційного періоду у жінок із симультанними хірургічними втручаннями, а саме – лейоміомою матки та варикозною хворобою нижніх кінцівок, на підставі оцінки імунологічного та психологічного статусів для покращання якості їхнього життя та зменшення періоду післяопераційної реабілітації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставлених завдань у відділенні оперативної гінекології обстежено 27 жінок з поєднаною гінекологічною і екстрагенітальною хірургічною патологією, яким разом із загальноклінічним обстеженням проводили імунологічне дослідження та оцінювання психологічного статусу.

З метою прогнозування перебігу післяопераційного періоду у пацієнток після виконання симультанних хірургічних втручань (лейоміома матки та варикозна хвороба нижніх кінцівок) були використані показники імунологічного статусу, а саме – інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), С-реактивного білка (СРБ). Забір крові для дослідження здійснювали до операції, на 1, 2-у та 3-ю добу післяопераційного періоду та визначали показники оцінювання психологічного статусу за шкалою три-

вожності Спілбергера–Ханіна та шкалою депресії Бека. Дані для цього дослідження були отримані протягом 2017 р. в ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Вибір саме такого поєднання гінекологічної та екстрагенітальної хірургічної патології для виконання дослідження зумовлений наступним. Лейоміома матки (фіброміома матки) – це доброякісна пухлина, яку найчастіше діагностують у жінок. Частота її виявлення зростає після 35 років і становить 36,5%. Частота виявлення даної патології зростає з віком і коливається від 20% до 50% (Neuwirth R., Moritz J., 2008). Відповідно до даних патологоанатомічних досліджень, рівень захворюваності на лейоміому матки становить 85% (Fedele L. et al., 2009).

Деякі дослідники вважають, що частота цієї патології значно вища у зв'язку з тривалим безсимптомним перебігом захворювання у багатьох жінок і низьким рівнем звернення по медичну допомогу (Lefevre R. et al., 2008). Серед клінічних проявів основними є:

– порушення менструальної функції за типом мено- та метрорагії;
– біль унизу живота;
– дискомфорт;
– часте сечовипускання;
– біль у попереку.

Варикозне розширення вен – це хвороба, яка проявляється у нерівномірному розширенні вен, їхньому подовженні, зміні форми – стоншення стінок вен і утворення в них патологічних вузлів.

Частота варикозної хвороби вен нижніх кінцівок згідно з епідеміологічними даними становить 26–28% у жінок. На варикозну хворобу вен нижніх кінцівок жінки страждають у три рази частіше, ніж чоловіки.

До основних проявів варикозної хвороби вен нижніх кінцівок належать:

– вузлуваті розширення підшкірних вен;
– біль та важкість у ногах;
– набряк гомілок і стоп;
– поява дрібного судинного малюнка – плям і сіточок;
– утворення тромбозних вузлів та виразок.

Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок, особливо глибоких, у поєднанні з клапанною недостатністю є етіологічним чинником тромбоутворення та такого грізного ускладнення, як тромбоемболія.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Поставлене завдання щодо прогнозування перебігу післяопераційного періоду у жінок з симультанними хірургічними втручаннями включає комплексне динамічне дослідження рівнів ІЛ-6, СРБ та психологічного стану жінки.

Під час проведення дослідження виявлено, що концентрація у сироватці крові ІЛ-6 у хворих до оперативного втручання істотно знижена ($p<0,05$) порівняно з показником у практично здорових осіб (норма – 25–38 пг/мл), особливо у пацієнток з симультанною патологією, що можна пояснити їхніми віковими особливостями.

Під час проведення симультанних операцій на першу добу після оперативного втручання відзначено більш різке (у 14,8 разу) зростання концентрації ІЛ-6 порівняно з показником до операції, що становило 37,2±1,3 пг/мл ($p<0,05$) відповідно. Однак на другу добу концентрація зазначеного вище цитокіну знизилася до рівня, що у 4 рази перевищував вихідний ($p<0,05$).

На третю добу спостерігалось подальше зниження концентрації ІЛ-6, показники якого можна було порівняти з передопераційними. Проведення симультанних операцій сприяє позитивній індукції імунної відповіді за умов істотного гальмування імунореактивності. При цьому відповідно швидше відбувається реабілітація пацієнтів у післяопераційний період.

При симультанних операціях на першу добу післяопераційного періоду підвищення вмісту СРБ порівняно з показником до операції становило 19,5±0,7 пг/мл (підвищення у 8,1 разу; $p<0,05$). Рівень СРБ зростав і на другу добу та перевищив вихідні показники у 12,3 разу, на третю добу він знижувався до рівня, що у 8,8 разу перевищував вихідний рівень.

Підвищення концентрації СРБ у післяопераційний період було відтерміновано на одну добу внаслідок підвищення концентрації ІЛ-6 у досліджуваній групі. Це можна пояснити тим, що відтермінована відповідь СРБ є наслідком активації та стимуляції його синтезу ІЛ-6, що підтверджено даними наукової літератури.

Отже, найбільш інформативним показником ступеня тяжкості хірургічної агресії є ІЛ-6. Він пропорційно відображає ступінь і динаміку хірургічної травми.

У свою чергу, СРБ опосередковано реагує на травму, і може бути використаний як додаткове дослідження під час моніторингу у післяопераційний період. Швидке і достовірне зниження концентрації ІЛ-6, починаючи з 2-ї доби післяопераційного періоду, найбільш об'єктивно відображає перебіг репаративних процесів, корелюючи з термінами реабілітації хворих.

Жінки, прооперовані з приводу симультанної патології, були набагато чутливіші до дії соціально-психологічних факторів порівняно з пацієнтами з ізольованими гінекологічними та хірургічними захворюваннями. Провідними медичними факторами, що негативно впливали на психологічний стан пацієнток даної групи, були:

– знеболювання та анестезіологічне забезпечення під час та після операції – у 81,5 % випадків;
– тривалість перебування у стаціонарі – у 59,3 % випадків.

Із переліку соціально-психологічних факторів найбільш вагомий негативний вплив на стан здоров'я пацієнток справляли:

– особистісні характеристики хворої – у 63 % випадків;
– порушення сексуальних стосунків – у 44 % випадків.

ВИСНОВКИ

На підставі отриманих даних можна зробити наступні висновки:

1. Найбільш інформативним показником ступеня тяжкості хірургічної агресії є інтерлейкін-6 (ІЛ-6). Він пропорційно відображає ступінь і динаміку хірургічної травми.

2. Підвищення концентрації С-реактивного білка (СРБ) у післяопераційний період було відтерміновано на одну добу внаслідок підвищення концентрації ІЛ-6 у досліджуваній групі. Це можна пояснити тим, що відтермінована відповідь СРБ є наслідком активації та стимуляції його синтезу ІЛ-6, що підтверджено даними наукової літератури.

3. СРБ опосередковано реагує на травму і може бути використаний як додаткове дослідження під час моніторингу у післяопераційний період.

4. Швидке і достовірне зниження концентрації ІЛ-6, починаючи з 2-ї доби післяопераційного періоду, найбільш об'єктивно відображає перебіг репаративних процесів, корелюючи з термінами реабілітації хворих.

5. Жінки, прооперовані з приводу симультанної патології, були набагато чутливіші до дії соціально-психологічних та медичних факторів. У разі виявлення змін психологічного статусу проводили метаболічну терапію та психокорекцію.

6. Проведення симультанних операцій сприяє позитивній індукції імунної відповіді за умов істотного гальмування імунореактивності. При цьому відповідно швидше відбувається реабілітація пацієнтів у післяопераційний період.

Отже, розроблений спосіб прогнозування перебігу післяопераційного періоду у жінок із симультанними хірургічними втручаннями може бути використаний у гінекологічних та хірургічних відділеннях, де пацієнткам надається симультанна хірургічна допомога.

Прогнозирование течения послеоперационного периода у женщин с симультанными хирургическими вмешательствами

В.Л. Дронова, А.И. Дронов, А.Н. Мокрик, Р.С. Теслюк, Ю.П. Бакунец, П.П. Бакунец, Л.А. Рощина

В статье приведены данные по прогнозированию течения послеоперационного периода у женщин с симультанными хирургическими вмешательствами.

Цель исследования: прогнозирование течения послеоперационного периода у женщин с симультанными хирургическими вмешательствами, а именно – лейомиомой матки и варикозной болезнью нижних конечностей, на основании оценки иммунологического и психологического статуса для улучшения качества их жизни и уменьшения периода послеоперационной реабилитации.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач в отделении оперативной гинекологии обследовано 27 женщин с сочетанной гинекологической и экстрагенитальной хирургической патологией, которым наряду с общеклиническим обследованием проводили иммунологическое исследование и оценку психологического статуса. С целью прогнозирования течения послеоперационного периода у пациенток после выполнения симультанных хирургических вмешательств (лейомиома матки и варикозная болезнь нижних конечностей) были использованы показатели иммунологического статуса, а именно – интерлейкин-6 (ИЛ-6), С-реактивный белок (СРБ). Забор крови для исследования осуществляли до операции, на 1, 2-е и 3-и сутки послеоперационного периода и определяли показатели оценки психологического статуса по шкале тревожности Спилбергера–Ханина и шкале депрессии Бека. Данные для этого исследования были получены в течение 2017 г. в ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины».

Результаты. Наиболее информативным показателем степени тяжести хирургической агрессии является ИЛ-6. Он пропорционально отражает степень и динамику хирургической травмы. Повышение концентрации СРБ в послеоперационный период было отсрочено на сутки вследствие повышения концентрации ИЛ-6 в исследуемой группе. Это можно объяснить тем, что отсроченный ответ СРБ является следствием активации и стимуляции его синтеза ИЛ-6, что подтверждается данными научной литературы. СРБ опосредованно реагирует на травму и может быть использован как дополнительное исследование при мониторинге в послеоперационный период. Быстрое и достоверное снижение концентрации ИЛ-6, начиная со 2-х суток послеоперационного периода, наиболее объективно отражает течение репаративных процессов, коррелируя со сроками реабилитации больных.

Заключение. Результаты исследования показывают, что выполнение симультанных операций способствует положительной индукции иммунного ответа в условиях существенного торможения иммунореактивности. При этом соответственно быстрее происходит реабилитация пациентов в послеоперационный период.

Таким образом, разработанный способ прогнозирования течения послеоперационного периода у женщин с симультанными хирургическими вмешательствами может быть использован в гинекологических и хирургических отделениях, где пациенткам предоставляется симультанная хирургическая помощь.

Ключевые слова: *симультанные операции, интерлейкин-6, С-реактивный белок, психологический статус.*

Prediction of the postoperative period in women with simultaneous surgery

V.L. Dronova, O.I. Dronov, O.M. Mokryk, R.S. Teslyuk, Y.P. Bakunets, P.P. Bakunets, L.O. Roshina

The article presents data on the prediction of the postoperative period in women with simultaneous surgery.

The objective: to predict the course of the postoperative period in women with simultaneous surgery, namely uterine leiomyoma and lower limb varicose vest on the basis of an assessment of the immunological and psychological status, which will improve the quality of life and reduce the postoperative rehabilitation period.

Materials and methods. In order to solve the tasks, in the Department of Operative Gynaecology, 27 women were examined with combined gynaecological and extragenital surgical pathology, who, along with general clinical examinations, conducted an immunological study and psychological status assessment. In order to predict the postoperative period in patients after performing simultaneous surgery (uterine leiomyoma and lower limb varicose veins), we used indicators of the immunological status, namely interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP). Blood sampling for the study was carried out before the operation, on days I, II, and III of the postoperative period and the indicators for assessing the psychological status on the Spielberger – Hanin scale of anxiety and Beck's depression scale. The data for this study were obtained during 2017 in the SI «IPOG nam.acad. E.M.Lukyanova NAMS Ukraine».

Results. The most informative indicator of the severity of surgical aggression is interleukin-6. It reflects proportionally the degree and dynamics of surgical trauma. An increase in the concentration of CRP in the postoperative period was delayed for a day after the increase in the concentration of IL-6 in the study group. This can be explained by the fact that the delayed response to CRP is a consequence of the activation and stimulation of its synthesis of IL-6, which is confirmed by the data of scientific literature. C-reactive protein indirectly responds to injury and can be used as an additional study when monitoring in the postoperative period. A rapid and reliable decrease in the concentration of interleukin-6, starting from the II day of the postoperative period, most objectively reflects the course of reparative processes, correlating with the terms of rehabilitation of patients.

Conclusion. The results of the study show that the performance of simultaneous operations contributes to a positive induction of the immune response under conditions of substantial inhibition of immunoreactivity. At the same time, the rehabilitation of patients in the postoperative period is faster. Thus, a method for predicting the postoperative period in women with simultaneous surgical interventions can be used in gynecological and surgical departments where patients are given simultaneous surgical care.

Key words: *simultaneous operations, interleukin-6, C-reactive protein, psychological status.*

Сведения об авторах

Дронова Виктория Леонидовна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 489-53-63. *E-mail: oog_ipag@ukr.net*

Дронов Алексей Иванович – Кафедра общей хирургии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Киевский центр хирургии заболеваний печени, желчных протоков и поджелудочной железы, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 489-53-63

Мокрик Александра Николаевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 489-53-63. *E-mail: oog_ipag@ukr.net*

Теслюк Роман Святославович – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 489-53-63. *E-mail: oog_ipag@ukr.net*

Бакунец Юрий Петрович – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Бакунец Петр Петрович – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Рощина Лариса Александровна – Кафедра общей хирургии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Киевский центр хирургии заболеваний печени, желчных протоков и поджелудочной железы, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дронова В.Л. Симультанні операції в хірургічній гінекології /Дронов О.І., Крючина Є.А., Теслюк Р.С., Бурміч К.С., Насташенко М.І., Луценко О.В. // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2014. – С. 119–124.

2. Дронова В.Л. Хирургический стресс у женщин с сочетанной гинекологической и экстрагенитальной патологией / Дронова В.Л., Теслюк Р.С. Луценко О.В., Насташенко М.І.// Здоровье женщины. – 2014. – № 6 (92). – С. 132–136.

3. Федоров А.В. Одномоментные операции. Терминология (обзор литературы и собственное предложение) / А.В. Федоров, А.Г. Кригер, А.В. Колыгин, А.В. Кочатков // Хирургия. – 2011. – № 7. – С. 72–76.

4. Лебедева Е.А. Симультанные лапароскопические холецистэктомии и гинекологические операции при сочетанной патологии желчного пузыря и органов малого таза: Дисс. ... канд. мед.наук. – 14.01.17/ Лебедева Екатерина Андреевна. – М., 2010.– 123 с.

5. Брехов Е.И. Опыт проведения симультанных лапароскопической холецистэктомии и гинекологических операций / Е.И. Брехов, Е.Б. Савинова, Е.А. Лебедева // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2010. – № 12. – С. 23–26.

Статья поступила в редакцию 03.12.2018

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 непереводимых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводимый 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 прилать рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200-250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. **Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материалы и методы; в) результаты; г) заключение.** Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

6. Требования к иллюстративному материалу:

- Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
- Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
- Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
- Иллюстрация должна быть максимально свободна от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.
- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, 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: office@zdr.kiev.ua.Тел./факс: (044) 220-15-41, 220-15-43.

УДК 616.43; 618; 577.1

Вітамін D – чи все так просто, як здається?

Н.П. Товстолиткіна
Медичний центр святої Параскеви, м. Київ

Навіть через майже століття після відкриття вітаміну D існують прогалини щодо розуміння його ролі для ендокринної системи. Зрозуміло, що вітамін D має важливе значення для стимуляції всмоктування кальцію у кишечнику при нормальному/низькому введенні кальцію і, як наслідок, для підтримання нормального гомеостазу кальцію та росту кісток. Крім того, була виявлена плейотропна дія вітаміну D. Дана стаття містить інформацію про метаболізм вітаміну D, його значення для загального здоров'я, основні напрямки обстеження, оптимальну тактику лікування та можливі ускладнення під час лікування. Також увагу було приділено лабораторній діагностиці як методу визначення недостатності та дефіциту вітаміну D і контролю можливих ускладнень лікування препаратами вітаміну D.

Ключові слова: *вітамін D, кальцитріол, 1α-гідроксилаза, дефіцит, недостатність.*

У червні 1922 року The Times повідомила, що команда відомого біохіміка Dr. E.V. McCollum відкрила невідомий до цього часу вітамін, який має специфічний вплив на здоров'я кісток і запобігає такій хворобі, як рахіт [1]. Його назвали вітаміном D відповідно до літер латинського алфавіту – він був четвертим відкритим вітаміном.

Першого квітня 1969 року була опублікована стаття авторів Mark Haussler і Tony Norman, у якій вперше доведено існування рецепторів вітаміну D (VDR) під час вивчення фрагментів ядра клітин тонкого кишечнику [2].

Як виявилося пізніше, рецептори вітаміну D знаходяться у ядрах клітин майже у всіх тканинах організму людини [3]. Ще пізніше було виявлено, що рецептори вітаміну D знаходяться також у мембрані клітин [4]. Клітини, які не мають VDR, є винятком, а не правилом.

Для кращого розуміння процесів, до яких може призвести недостатність або дефіцит вітаміну D, коротко розглянемо основні етапи перетворень вітаміну D.

1. У шкірі 7-дегідрохолестерол (попередник вітаміну D) під впливом ультрафіолетового випромінювання перетворюється в холекальциферол (вітамін D3); з їжею в організм надходять вітаміни D2 (ергокальциферол – рослинного походження) та D3 (холекальциферол – тваринного походження). Отже, недостатність вітаміну D може бути спричинена недостатнім надходженням його з їжею або недостатнім часом перебування на сонці. Слід зазначити, що з віком зменшується рівень 7-дегідрохолестеролу у шкірі, тому літні люди потрапляють у групу ризику недостатності вітаміну D [5].

Було проведено дослідження, яке встановило, що концентрація даного вітаміну у підшкірній жировій тканині збільшилася після 12-тижневого додавання препаратів вітаміну D2 або D3 [6]. Отже, пацієнти з ожирінням потрапляють до групи ризику недостатності вітаміну D (підшкірна жирова тканина може секвеструвати вітамін D, що призводить до зниження його біодоступності [7]).

Вітамін D, який надходить в організм незалежно від шляху (з їжею, з препаратами вітаміну D чи утворюється у шкірі) є біологічно неактивним.

2. У плазмі крові з допомогою білка, який зв'язує вітамін D, обидві форми (холекальциферол та ергокальциферол) переносяться в печінку, де під впливом ферменту 25-гідроксилази проходить перший етап перетворення у 25-гідроксивітамін D (кальцидіол або 25(OH)D – неактивний метаболіт вітаміну D) [8]. Отже, недостатність вітаміну D також може бути спричинена захворюваннями печінки.

3. У нирках проходить другий етап гідроксилювання, і з кальцидіолу з допомогою ферменту 1α-гідроксилази утворюється активний метаболіт вітаміну D – кальцитріол ($1,25(OH)_2D$) [9]. Кальцитріол також утворюється в деяких інших тканинах – тих, де наявні рецептори вітаміну D та фермент 1α-гідроксилаза, – але використовується тільки в цих тканинах і не циркулює. При дефіциті чи аномалії ниркової 1,25-гідроксилази, яка необхідна для перетворення 25-гідроксивітаміну D в 1,25-дигідроксивітамін D, пацієнти будуть страждати на вітамін D-залежний рахіт першого типу [10].

Утворення в нирках кальцитріолу регулюється низкою ендогенних та екзогенних чинників. Зокрема, регуляція синтезу $1,25(OH)_2D$ у нирках є безпосередньою функцією паратиреоїдного гормону, на концентрацію якого в крові, у свою чергу, за механізмом зворотного зв'язку впливають як рівень самого кальцитріолу, так і концентрація кальцію й фосфору у плазмі крові.

Активуючий вплив на 1α-гідроксилазу і процес гідроксилювання мають й інші фактори, зокрема статеві гормони (естрогени та андрогени), кальцитонін, пролактин та інші. Інгібіторами 1α-гідроксилази є сам кальцитріол і низка його синтетичних аналогів, зокрема, глюкокортикостероїди, фактор росту фібробластів, який секретується у клітинах кісткової тканин. Також на метаболізм вітаміну D впливають деякі лікарські препарати. При захворюваннях нирок або дефектній їхній активності (як за умови підвищеного, так і зниженого рівня 1α-гідроксилази) у разі достатнього рівня вітаміну D у плазмі крові пацієнти будуть страждати від захворювань, подібних до захворювань, спричинених дефіцитом вітаміну D. Наприклад, глюкокортикоїди знижують активність 1α-гідроксилази, утворюється недостатньо активні форми вітаміну D (кальцитріолу), що призводить до недостатньої резорбції кальцію з кишечнику, підвищення ПТГ, вторинного гіперпаратиреозу, підвищеної резорбції кальцію з кісток та остеопорозу. Такий самий вплив здійснюють протисудомні препарати, препарати для лікування ВІЛ та деякі інші. Також захворювання нирок зумовлюють недостатність вітаміну D як за рахунок зниженого утворення кальцитріолу, так і за рахунок протеїнурії – із сечею виводиться білок, який зв'язує вітамін D і який необхідний на всіх етапах транспортування активних та неактивних метаболітів вітаміну D.

4. Також у нирках проходить етап інактивації кальцитріолу за участю ферменту 24-гідроксилази (CYP24R), активність якої стимулює сам кальцитріол. У результаті утворюється водорозчинний біологічно неактивний метаболіт, який виділяється з жовчю [9].

5. З нирок кальцитріол з допомогою білка, який зв'язує вітамін D, переноситься до клітин, які мають рецептори вітаміну D. Кальцитріол опосередковує біологічні ефекти вітаміну D шляхом зв'язування з рецепторами, які в основному знаходяться у ядрах клітин-мішеней. Так, наприклад, зв'язування кальцитріолу з VDR ентероцитів дозволяє рецепторам вітаміну D впливати на експресію генів транспортних білків, які беруть участь у поглинанні кальцію у кишечнику (при будь-яких захворюваннях кишечнику цей процес порушується – до групи ризику дефіциту вітаміну D потрапляють пацієнти із за-

хворюваннями кишечнику, синдромом мальабсорбції). Рецептори вітаміну D знаходяться в ядрах клітин більшості органів [3]. За відсутності рецепторів вітаміну D або наявності їхніх структурних змін при достатньому рівні вітаміну D у плазмі крові діагностують складні спадкові захворювання, наприклад, вітамін D-резистентний рахіт (спадкова мутація) [11].

Усі наведені компоненти метаболізму вітаміну D та RVD об'єднують у ендокринну систему вітаміну D, функції якої полягають у здатності генерувати біологічні реакції у тканинах-мішенях за рахунок регуляції RVD транскрипції генів (геномний механізм – рецептори вітаміну D у ядрах клітин) і швидких позагеномних реакцій, які здійснюються при взаємодії з рецепторами вітаміну D, що локалізуються на мембранах низки клітин (цей механізм схожий на дію механізму стероїдних гормонів [4]).

За рахунок геномних і позагеномних механізмів ендокринна система вітаміну D бере участь у регуляції мінерального гомеостазу (насамперед кальцієво-фосфорного обміну) та в регуляції експресії 2777 генів, з яких менше 40 регулюють мінеральний гомеостаз (тобто дія вітаміну D є плейотропною або багатовекторною) [12].

Розвиток молекулярних досліджень та виявлення VDR у багатьох тканинах, які не беруть участі в метаболізмі кальцію та фосфору, ініціювали еру інтенсивних досліджень інших некласичних або нескелетних функцій вітаміну D. Ця плейотропна дія вітаміну D дає всі підстави вважати, що вітамін D є надзвичайно важливим для здоров'я людини.

Визначення достатності вітаміну D

Який рівень вітаміну D є достатнім для здоров'я? На даний час оптимальна концентрація для здоров'я кісток і підтримання стабільного мінерального обміну різними світовими товариствами визначається у різних діапазонах. Наприклад, Institute of Medicine вважає оптимальною концентрацією 20–40 нг/мл [13], Endocrine Society (ES) – 30–50 нг/мл [14] (для перетворення у нмоль/л потрібно помножити на 2,496).

Усі експерти згодні з тим, що концентрація, менша за 20 нг/мл, є неоптимальною для здоров'я скелета, а нижча за 10 нг/мл свідчить про тяжкий дефіцит [14].

Поза скелетом оптимальна концентрація вітаміну D на сьогодні не встановлена, хоча Endocrine Society вважає, що рівень 30–50 нг/мл є достатнім як для здоров'я кісток, так і для всіх інших нескелетних ефектів вітаміну D [14].

Щодо верхньої безпечної межі рівня вітаміну D, то вона також точно не встановлена. Концентрація 25(OH)D у межах 30–50 нг/мл є оптимальною, бо не призводить до гіперкальціурії та гіперкальціємії. Окрім того, фермент, який перетворює неактивний 25-гідроксивітамін D в активний кальцитріол (1α-гідроксилаза), має найбільшу активність за рівня вітаміну D близько 40 нг/мл [14, 15]. Вважається, що концентрація понад 80 нг/мл є токсичною. Насправді, досягти такої концентрації у вітамін D-дефіцитних осіб практично неможливо. Але, ураховуючи його можливу токсичну дію та наявність осіб з гіперчутливістю до вітаміну D, перед призначенням бажано визначити його рівень.

Які тести найкраще визначають рівень вітаміну D?

Як було зазначено вище, у печінці проходить перший етап перетворення холекальциферолу та ергокальциферолу, після чого ці неактивні метаболіти потрапляють у кров. Саме їхня сумарна концентрація вимірюється для визначення рівня вітаміну D у плазмі крові. Загальна назва – 25-гідроксивітамін D або 25(OH)D. Цей тест визначає запас вітаміну D в організмі. Також він є найкращим для моніторингу лікування недостатності даного вітаміну або його дефіциту. Наприклад, якщо при адекватному дозуванні через 3 міс ефект від лікування не настає, можна запідозрити або некомплаєнтність, або синдром мальабсорбції. Для коректності бажано під час вимірювання концентрації вітаміну D використовувати один і той самий лабораторний метод. Для адекватної диференціальної діагностики вітамін D-дефіцитних станів, які не пов'язані із недостатнім надходженням вітаміну D із зовнішніх джерел, необхідні додаткові складні лабораторні дослідження.

Під час лікування дефіциту або недостатності вітаміну D та застосування великих навантажувальних доз бажано не лише контролювати рівень вітаміну D у плазмі крові, але й пам'ятати про можливість досягнення токсичного рівня та виникнення ускладнень, пов'язаних із застосуванням надмірних доз вітаміну D. Особливо ретельного контролю потребують вагітні, для яких, згідно з інструкціями до всіх препаратів вітаміну D, «необхідно уникати довготривалого передозування вітаміном D через можливий розвиток гіперкальціємії, що призводить до вад фізичного та розумового розвитку плода, стенозу аорти і ретинопатії у дітей». Рекомендується регулярно контролювати рівень креатиніну у крові та рівень кальцію у сироватці крові і сечі. За необхідності дозу слід відкоригувати залежно від концентрації кальцію у сироватці крові.

Під час проведення рандомізованого, подвійно сліпого, плацебо-контрольованого дослідження щодо впливу добавок вітаміну D під час вагітності та лактації на масу тіла плода при народженні та ріст дитини до 1 року життя [16] і призначення вагітним щотижневих доз вітаміну D від 4200 до 28 000 МО/тиждень первинним засобом безпеки було вимірювання загальної концентрації кальцію у сироватці крові у матері на початку дослідження, у 30 тиж вагітності, під час пологів, через 3 та 6 міс після пологів або під час госпіталізації (якщо було можливо). Підвищення рівня кальцію дворазово до 2,6 ммоль/л або одноразово до 2,8 ммоль/л розглядали як гіперкальціємію. Вторинна безпека визначалася концентрацією кальцію у сироватці крові у дітей віком від 3 до 6 міс та співвідношенням рівнів кальцію у сечі та креатиніну у матері.

Профілактика та лікування дефіциту вітаміну D

У лікуванні дефіциту вітаміну D є загальноприйняті рекомендації. По-перше, за неможливості визначення статусу вітаміну D рекомендовано профілактичні заходи для достатнього надходження його в організм (інсоляція, раціональне харчування). Якщо з будь-яких причин такі рекомендації не виконуються, рекомендовано дозування, в якому враховується маса тіла та вік. Люди з ожирінням потребують подвійної дози вітаміну D порівняно з дозами, рекомендованими для однолітків з нормальною масою тіла. Дорослим віком понад 75 років також рекомендовані подвійні дози (наприклад 2000–4000 тис. МО/добу). Якщо ж дорослі входять до групи ризику дефіциту вітаміну D, необхідне обов'язкове визначення рівня вітаміну D, лікування та підтримання оптимального рівня у межах 30–50 нг/мл. Якщо ж оцінювання рівня неможливе – рекомендуються максимальні загальнопопуляційні дози для цієї вікової групи.

Також перед початком лікування бажано оцінити наявність гіперчутливості до вітаміну D – наявність гіперкальціємії, гіперкальціурії, нефрокальцинозу, нефролітіазу і т.д. У такій групі слід ретельно контролювати рівень кальцію в крові та сечі, рівень ПТГ та рівень 25(OH)D.

Лікування дефіциту вітаміну D [17]

Дозування при дефіциті 10-20 нг/мл

Якщо препарати вітаміну D призначають вперше, то потрібні максимально допустимі дози для цієї вікової групи. Якщо лікування було розпочате раніше і не дало ефекту, дозу потрібно збільшити у два рази та оцінити рівень через 3 міс.

Якщо ж дорослі мають такі скелетні симптоми, як деформація кісток, біль у кістках, часті переломи в анамнезі, потрібно ретельне обстеження – визначення мінеральної щільності

кісток за допомогою подвійної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) та лабораторне оцінювання кальцієво-фосфатного метаболізму (кальцій, фосфати, активність лужної фосфатази, ПТГ, кальцій/креатинін у сечі).

Дозування при тяжкому дефіциті (0–10 нг/мл)

Дорослим можна починати з дози 6000 МО у всіх вікових групах та оцінити рівень вітаміну D через 1–2 міс. Лікування має тривати, як мінімум, 3 міс з метою досягнення рівня 30–50 нг/мл, після чого обов'язково переходити на послідовну підтримувальну дозу. Для хворих зі скелетними симптомами (див. вище) рекомендовано такі самі обстеження, як і при дефіциті до 10–20 нг/мл (див. вище).

Існують інші методи лікування *дефіциту вітаміну D (рівень менше 20 нг/мл) у дорослих незалежно від віку:* 50 000 МО вітаміну D2 або D3 раз на тиждень протягом 8 тиж або 6000 МО/добу вітаміну D2 або D3 протягом 8 тиж [14]. Якщо пацієнти вживають ліки, які впливають на метаболізм вітаміну D (глюкокортикоїди, протиепілептичні препарати, антиретровірусну терапію), рекомендується використання щонайменше 6000–10 000 МО вітаміну D щодня.

Після досягнення оптимального рівня (понад 30 нг/мл) рекомендовано підтримувальне лікування – 1500–2000 МО/добу.

У випадку відсутності результату щодо покращання статусу вітаміну D можна розглянути проведення лікувальних курсів з допомогою ультрафіолетового випромінювання (сонячне світло або лампи для загару).

Зв'язок вітаміну D з репродуктивним здоров'ям як у жінок, так і чоловіків був встановлений після виявлення рецепторів ферменту 1α-гідроксилази та VDR у молочних залозах, плаценті, яєчниках, ендометрії та гіпофізі, а у чоловіків – у яєчках та сперматозоїдах [18,19]. На сьогодні вважається доведеним зв'язок низького рівня вітаміну D з синдромом полікістозних яєчників, безплідністю, ендометріозом, міомою матки та іншими захворюваннями репродуктивної сфери [20].

Потрібно пам'ятати, що у деяких випадках вітамін D має U-подібну дію – як низькі, так і високі концентрації можуть впливати негативно. Особливо різко така дія виражена у чоловіків, у яких концентрація вітаміну D як з низьким (менше 25 нг/мл), так і з високим рівнем (>50 нг/мл) вітаміну D зменшує не тільки кількість сперматозоїдів, але і знижує їхній прогресуючий рух, а також збільшує кількість морфологічних аномалій [21].

Високі рівні вітаміну D і його метаболітів виявляють у децидуальній тканині з I триместра вагітності, що свідчить про його внесок у процес імплантації [18]. Рецептори до вітаміну D також виявлені у трофобласті, жовтковому мішку та плаценті.

Цікавим є той факт, що неактивна форма вітаміну D (кальцидіол 25(OH)D) вільно проходить через плаценту: рівень 25(OH)D пуповинної крові, як правило, становить приблизно 75–100% від материнських значень. Перехід активної форми (кальцитріолу $1,25(OH)_2D$) через плаценту блокується: рівень $1,25(OH)_2D$ становить 25–40% від материнського рівня [22]. З цього можна зробити висновок, що плід сам синтезує кальцитріол для своїх потреб. Завдання для вагітної – забезпечити нормальне надходження вітаміну D для плода.

Зараз відомо, що на здоров'я майбутньої дитини впливає *внутрішньоутробний розвиток. В Австралії було проведено дослідження стосовно зв'язку* між статусом вітаміну D у матері та піковою кістковою масою її потомства [23]. Оцінювали рівень вітаміну D у вагітних у 18 тиж вагітності та у їхніх дітей, які досягли 20-річного віку: за допомогою подвійної рентгенівської абсорбціометрії вимірювали загальний мінеральний вміст кісткової тканини та мінеральну щільність кісток. Материнський дефіцит вітаміну D був пов'язаний з на 2,7% нижчим загальним мінеральним вмістом кісткової тканини тіла (2846±20 проти 2924±16 г; p=0,004) та на 1,7% нижчою мінеральною щільністю кісток (1053±7 проти 1071±5 мг/см (2); p=0,043) у потомства.

ВИСНОВКИ

Вітамін D необхідний на кожному етапі людського життя – від зачаття до глибокої старості. В Україні у 2012 році було проведено епідеміологічне дослідження, яке встановило, що лише 4,6% населення має достатній рівень вітаміну D [24]. Ураховуючи доведений зв'язок низького рівня вітаміну D з підвищеною загальною смертністю у популяції людей європеоїдної раси [25], доступність визначення рівня вітаміну D та доступність фармакологічних препаратів, проблема дефіциту вітаміну D може бути успішно вирішена.

Витамин D – все ли так просто, как кажется?
Н.П. Товстолыткина

Даже через почти век после открытия витамина D существуют пробелы в понимании его роли для эндокринной системы. Понятно, что витамин D имеет важное значение для стимуляции всасывания кальция в кишечнике при нормальном/низком введении кальция и, как следствие, для поддержания нормального гомеостаза кальция и роста костей. Кроме того, были выявлены плейотропные действия витамина D. Эта статья содержит информацию о метаболизме витамина D, его значении для общего здоровья, об основных направлениях обследования, оптимальной тактике лечения и возможных осложнениях при лечении. Также внимание было уделено лабораторной диагностике как методу определения недостаточности и дефицита витамина D и контроля возможных осложнений лечения препаратами витамина D.
Ключевые слова: *витамин D, кальцитриол, 1α-гидроксилаза, дефицит, недостаточность витамина D.*

Vitamin D – Is everything as simple as it seems?
N.P. Tovstolytkina

Even centuries after the discovery of vitamin D, there are gaps in understanding the role of its endocrine system. It is clear that vitamin D is important for stimulation of calcium absorption in the intestines during normal / low calcium intake, and, as a result, it is needed to maintain normal calcium homeostasis and bone growth. In addition, numerous pleiotropic actions of vitamin D were identified. This article contains information on vitamin D metabolism, its importance for general health, main directions of examination and optimal treatment strategy, as well as possible complications of treatment. Also attention was paid to laboratory diagnosis as a method for determining vitamin D deficiency and controlling possible complications of vitamin D treatment.
Key words: *vitamin D, calcitriol, 1α-hydroxylase, deficiency, insufficiency.*

Сведения об авторе

Товстолыткина Наталья Петровна – Медицинский центр святой Параскевы, 02154, г. Киев, ул. Энтузиастов, 47; тел.: (067) 295-40-00

Література знаходиться у редакції

Статья поступила в редакцию 12.12.2018

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво

сінево
synevo

СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» —

СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр досліджень на кращому світовому обладнанні

Міжнародний контроль якості досліджень і довіра понад 22 тисяч лікарів в Україні

91 медична лабораторія у 10 країнах Європи

Інформаційна підтримка та зручні онлайн-сервіси для лікарів і пацієнтів

044 20 500 20, 0 800 50 70 30 безкоштовно з усіх номерів

Call-центр для лікарів: 044 467 52 70, doctor@synevo.ua

synevo.ua synevolab synevo_ukraine SYNEVOUkraine

УДК 618.11-008.64-02-092-06:618.177-08:618.17-089.888.11

Особливості перебігу вагітності та перинатальні результати у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію у програмах допоміжних репродуктивних технологій

Г.В. Стрелко
Медичний центр «Айвімед Родинне джерело», м. Київ

***Мета дослідження*: ретроспективний аналіз перебігу вагітності та перинатальних результатів у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) порівняно із вагітностями, які виникли спонтанно.**

***Матеріали та методи*. Було обстежено 278 жінок з безплідністю зі зниженою відповіддю на стимуляцію (погані відповідачі) згідно з Болонськими критеріями 2011 р. з подальшим ретроспективним вивченням перебігу вагітності та перинатальних наслідків, таких, як передчасні пологи, низька маса тіла при народженні, гестаційний діабет, прееклампсія, у 50 пацієнток, вагітності у яких були досягнуті за допомогою розроблених програм контрольованої стимуляції яєчників з використанням власних ооцитів, та у 87 жінок, які завагітніли із використанням донорських ооцитів (ДО). Перебіг гестаційного періоду у жінок, які завагітніли після програм ДРТ, було порівняно із перебігом у 35 жінок зі спонтанними вагітностями ретроспективно за результатами медичної документації.**

***Результати*. Перебіг I триместра індукованої вагітності з власними ооцитами та ДО супроводжувався більшим відсотком ускладнень порівняно зі спонтанною, зокрема щодо загрози переривання вагітності, раннього токсикозу, ранніх втрат вагітності. За більшістю показників індукована вагітність як із власними ооцитами, так і з донорськими яйцеклітинами у II та III триместрах перебігала більш благополучно порівняно зі спонтанною. Однак частота передчасних пологів у жінок з індукованою вагітністю як з власними ооцитами, так і з ДО була статистично вірогідно вищою, ніж у жінок зі спонтанною вагітністю.**

***Заключення*. Жінки–погані відповідачі з індукованою вагітністю входять до групи високого ризику за частотою ускладнень у I триместрі гестації та випадків передчасних пологів з народженням дітей із низькою масою тіла.**

***Ключові слова**: жінки–погані відповідачі, перебіг вагітності, перинатальні результати, допоміжні репродуктивні технології.*

Низька відповідь яєчників (НВЯ) у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є важливою проблемою сучасної репродуктивної медицини через високу частоту і тенденцію зростання у міру збільшення частки «поганих відповідачів» серед жінок пізнього репродуктивного віку з безплідністю, що зумовлює зниження ефективності програм ДРТ [3,4,5]. У літературі цей патологічний стан відомий також під назвою «бідна» відповідь яєчників.

Серед жінок старшого репродуктивного віку, що проходять лікування за методами ДРТ, частка поганих відповідачів більше, ніж у молодих жінок [7, 12]. Отже, у клінічній практиці переважна більшість поганих відповідачів – це жінки старшого віку, що відповідно може впливати на перинатальні наслідки [4, 19]. Хоча у численних дослідженнях повідомлялося, що рівень народжуваності після застосування ДРТ у жінок цієї вікової категорії досить високий, дані про перинатальні наслідки у цій групі жінок обмежені. Окремі автори повідомляли про ризик передчасних пологів (ПП) або низьку масу тіла при народженні у поганих відповідачів порівняно з жінками, що мали нормальну відповідь на стимуляцію. Деякі дослідження повідомили про підвищення частоти ускладнення перебігу вагітності, такі, як прееклампсія, гестаційний діабет. Інші автори не знаходили достовірної різниці з жінками, які мали спонтанну вагітність [4, 11, 16]. Окрім віку, існує низка медичних аспектів, які ускладнюють як настання вагітності, так і її виношування, а саме – стан соматичного, гінекологічного, психологічного здоров'я жінки, які значно знижують шанси на успішне виношування вагітності.

Мета дослідження: ретроспективний аналіз перебігу вагітності та перинатальних результатів у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію у програмах ДРТ порівняно із вагітностями, які виникли спонтанно.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 278 жінок з безплідністю зі зниженою відповіддю на стимуляцію після застосування ДРТ (погані відповідачі). Показаннями до включення жінок у дослідження була наявність мінімум двох з наступних критеріїв бідної оваріальної відповіді:

– попередній епізод поганої відповіді після програм ДРТ (менше 3 ооцитів) зі стандартною дозою гонадотропінів;

– аномальний резерв яєчників з кількістю антральних фолікулів менше 5–7 або рівнем антимюллерова гормону менше 0,5–1,2 нг/мл;

– жінки старшої вікової групи або з іншими факторами ризику поганої оваріальної відповіді (операції на яєчниках, хіміотерапія, променева терапія, аутоімунні фактори).

З дослідження були виключені жінки з:

– аномальним каріотипом,

– гострими запальними захворюваннями будь-якої локалізації на початок лікувальної програми ДРТ,

– вродженими вадами розвитку або набутими деформаціями порожнини матки, за яких неможлива імплантація ембріона(ів) та виношування вагітності,

– доброякісними пухлинами матки, що деформують порожнину матки та (або) вимагають оперативного лікування,

– злоякісними новоутвореннями будь-якої локалізації.

У подальшому було проведено аналіз особливостей перебігу вагітностей у жінок–поганих відповідачів, що у 50 (17,9%) випадках були досягнуті за допомогою застосування розроблених програм контрольованої стимуляції яєчників з використанням власних ооцитів та у 87 (31,3%) випадках – із використанням донорських ооцитів (ДО). Перебіг гестаційного періоду у жінок після програм ДРТ було порівняно із перебігом 35 спонтанних вагітностей ретроспек-

Таблиця 1

Особливості перебігу I триместра гестації у пацієнток з вагітністю після ДРТ та спонтанною вагітністю, абс. число/%

Ускладнення	Індукована вагітність з власними ооцитами, n=50	Індукована вагітність з ДО, n=87	Спонтанна вагітність, n=35
Завмерла вагітність	6/12*	8/9,1[a]	1/2,8
Загроза мимовільного викидня	31/62*	46/52,8[a]	14/40
Ранній токсикоз	13/26*	26/29,8	5/14,2
Мимовільний викидень	2/4*	3/3,4	3/8,5

Примітки: * – індукована вагітність з власними ооцитами/спонтанна вагітність (p<0,05);
[a] – індукована вагітність з власними ооцитами/індукована вагітність з ДО (p<0,05).

Таблиця 2

Особливості перебігу II триместра гестації у пацієнток з вагітністю після застосування ДРТ та спонтанною вагітністю, абс. число/%

Ускладнення	Індукована вагітність з власними ооцитами, n=42	Індукована вагітність з ДО, n=76	Спонтанна вагітність, n=35
Загроза переривання вагітності та передчасних пологів	13/30,9*	22/28,9**	11/35,4
Плацентарна дисфункція	9/21,4*	16/21,1**	8/25,8
Анемія	6/14,2	11/14,4**	5/16,1
Прееклампсія	5/11,9*	9/11,8**	6/19,3

Примітки: * – індукована вагітність з власними ооцитами/спонтанна вагітність (p<0,05);
** – індукована вагітність з власними ооцитами/індукована вагіність з ДО (p>0,05).

Таблиця 3

Особливості перебігу III триместра гестації у пацієнток з вагітністю після застосування ДРТ та спонтанною вагітністю, абс. число/%

Ускладнення	Індукована вагітність з власними ооцитами, n=42	Індукована вагітність з ДО, n=76	Спонтанна вагітність, n=35
Загроза переривання вагітності та передчасних пологів	9/21,4*	15/19,7**	9/29,0
Плацентарна дисфункція	6/14,2*	10/13,2**	5/16,1
Прееклампсія	5/11,9*	8/10,5**	9/29,0
Гестаційний діабет	2/4,7[a]	4/5,2**	1/2,8

Примітки: * – індукована вагітність з власними ооцитами/спонтанна вагітність (p<0,05);
** – індукована вагітність з власними ооцитами/індукована вагітність з ДО (p>0,05);
[a] – індукована вагітність з власними ооцитами/індукована вагітність з ДО/ спонтанна вагітність (p>0,05).

тивно за даними медичної документації. Серед індукованих і спонтанних вагітностей всі були одноплідними. Проводили оцінювання перинатальних наслідків, таких, як передчасні пологи, низька маса тіла при народженні, гестаційний діабет, прееклампсія тощо.

Варіаційно-статистичне оброблення результатів дослідження виконано за допомогою програми «Statistica 6.0» з визначенням основних варіаційних показників: середніх величин (M), середніх похибок (m), середньоквадратичних відхилень (p). Достовірність отриманих результатів визначали за допомогою критерія Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Так, середній вік пацієнток з вагітністю після використання програм ДРТ становив 39±2,1 року, що було зіставним з групою жінок зі спонтанною вагітністю – 38,2±2,8 року для виключення похибок аналізу різних ускладнень перебігу періоду гестації, що пов'язані з віком.

Аналізуючи перебіг вагітностей у виділених групах жінок, було виявлено значний відсоток ускладнень як у пацієнток з індукованою вагітністю, так і зі спонтанною (табл. 1).

Як видно з даних табл. 1, перебіг I триместра індукованої вагітності з власними ооцитами супроводжувався більшим відсотком ускладнень порівняно зі спонтанною. Так, втрата вагітності у жінок після програм ДРТ констатована у 8 (16%) випадках, а саме – у 6 (12%) діагностовано завмерлу вагітність та у 2 (4%) – мимовільний викидень, тоді як у жінок зі спонтанною вагітністю в 1 (2,8%) випадку діагностували завмирання вагітності та у 3 (8,5%) – мимовільне її переривання. Більш часто діагностували загрозу переривання вагітності та ранній токсикоз у жінок з індукованою вагітністю – 31 (62%) та 13 (26%) проти 14 (40%) та 5 (14,2%) відповідно при спонтанній вагітності. Однак привертає на себе увагу деяка відмінність між показниками різних ускладнень перебігу вагітності у разі використання власних ооцитів та ДО. В останніх дещо у меншій кількості випадків діагностували завмирання вагітності – 8 (9,1%) та мимовільне переривання – 3 (3,4%), а також статистично вірогідно рідше – загрозу мимовільного викидня – 46 (52,8%) з приблизно однаковою частотою раннього токсикозу – 26 (29,8%) випадків.

Щодо жінок з індукованою вагітністю в цілому, то не виключена можливість гіпердіагностики таких ускладнень при індукованій вагітності, що пов'язано з більш ретельним наглядом за вагітною та страхом втратити вагітність. Про це свідчить більш високий відсоток госпіталізації до стаціонару жінок з індукованою вагітністю, тоді як пацієнтки зі спонтанною вагітністю спостерігалися, як правило, амбулаторно.

Жінкам із втраченою вагітністю після застосування програм ДРТ було проведено каріотипування абортусів, які у

Таблиця 4

Особливості перебігу пологів у пацієнток з вагітністю після застосування ДРТ та спонтанною вагітністю, абс. число/%

Ускладнення	Індукована вагітність з власними ооцитами, n=42	Індукована вагітність з ДО, n=76	Спонтанна вагітність, n=35
Своєчасні пологи	35/83,3*	63/82,9**	29/93,6
Передчасні пологи	7/16,7*	13/17,1**	2/6,4
Пологи через природні пологові шляхи	28/66,7*	49/64,4**	25/77,5
Пологи шляхом кесарева розтину	14/33,3*	27/35,6**	6/22,5
Передчасний розрив навколоплідних оболонок	5/11,9*	9/11,8**	2/6,4
Аномалії пологової діяльності	4/9,5*	8/10,5**	7/22,5
Дистрес плода під час пологів	5/11,9	10/13,2	5/16,1

Примітки: * – індукована вагітність з власними ооцитами/спонтанна вагітність (p<0,05);
** – індукована вагітність з власними ооцитами/індукована вагітність з ДО (p>0,05).

Таблиця 5

Стан новонароджених у пацієнток з вагітністю після застосування ДРТ та спонтанною вагітністю, абс. число/%

Ускладнення	Індукована вагітність з власними ооцитами, n=42	Індукована вагітність з ДО, n=76	Спонтанна вагітність, n=35
Відсутність асфіксії	27/64,2*	51/67,1**	14/45,1
Низька маса тіла дітей під час народження (менше 2500 г)	6/14,3	10/13,1	2/6,4
Дуже низька маса тіла дітей під час народження (менше 1500 г)	1/2,4	3/3,9	-
Асфіксія: – легка – середня – тяжка	15/35,8* 13/30,9 1/2,45* 1/2,45*	25/32,9** 21/27,6** 2/2,65** 2/2,65**	17/54,9 12/34,2 4/12,9 1/7,8

Примітки: * – індукована вагітність з власними ооцитами/спонтанна вагітність (p<0,05);
** – індукована вагітність з власними ооцитами/індукована вагінність з ДО (p>0,05).

5 (62,5%) випадках були патологічним та представлені різними формами анеуплоїдій – по одному випадку трисомії, поліплоїдії, моносомії, мозаїцизму та наявності ізохромосоми Х.

Під час аналізу перебігу ІІ триместра індукованої та спонтанної вагітності частота зустрічальності ускладнень також була значною в усіх групах жінок (табл. 2).

Аналізуючи наведені вище показники, встановлено, що за більшістю показників індукована вагітність як із власними ооцитами, так і з донорськими яйцеклітинами у ІІ триместрі перебігала більш благополучно порівняно зі спонтанною. Так, загрозу переривання вагітності та передчасних пологів було діагностовано у 13 (30,9%) випадках у пацієнток після програм ДРТ з власними ооцитами та у 22 (28,9%) – з донорськими яйцеклітинами, в 11 (35,4%) – при спонтанній вагітності. Плацентарну дисфункцію та прееклампсію також рідше діагностували при індукованій вагітності з власними ооцитами – 9 (21,4%) та 5 (11,9%) відповідно і ДО – 16 (21,1%) та 9 (11,8%) відповідно, ніж при спонтанній – 8 (25,8%) та 6 (19,3%) відповідно. Щодо анемії, то показники в усіх групах жінок не мали статистично вірогідної різниці: 6 (14,2%) – при індукованій вагітності з власними ооцитами, 11 (14,4%) – з ДО та 5 (16,1%) – при спонтанній вагітності.

Такі самі закономірності спостерігалися і у ІІІ триместрі (табл. 3).

Так, загрозу передчасних пологів діагностовано у 9 (21,4%) випадках у жінок з індукованою вагітністю з власними ооцитами, у 15 (19,7%) – з донорськими ооцитами та у 9 (29,0%) випадках – при спонтанній вагітності; плацентарну дисфункцію – у 6 (14,2%), 10 (13,2%) та 5 (16,1%) випадках відповідно, прееклампсію – у 5 (11,9%) випадках у жінок після застосування програм ДРТ з власними ооцитами, у 8 (10,5%) – з ДО та у 9 (29,0%) – при самостійній вагітності. Привертає на себе увагу деяка різниця показників з тенденцією до зменшення у пацієнток з використанням донорських яйцеклітин, хоча і вірогідно статистично недостовірною. Крім цього, у ІІІ триместрі вагітності у 2 (4,7%) жінок з індукованою вагітністю з власними ооцитами та у 4 (5,2%) пацієнток з індукованою вагітністю з ДО діагностовано гестаційний діабет, у жінок зі спонтанною вагітністю лише в 1 (2,8%) випадку виявлений гестаційний діабет, що було статистично недостовірно.

Аналізуючи перебіг та результати вагітності у жінок з індукованою вагітністю, було отримано дані, наведені у табл. 4.

Як видно з табл. 4, частота передчасних пологів у жінок з індукованою вагітністю як з власними ооцитами, так і з ДО була статистично вірогідно вищою – 7 (16,4%) та 13 (17,1%) відповідно, ніж у жінок зі спонтанною вагітністю – 2 (6,4%); 14 (33,3%) жінок після програм ДРТ з власними ооцитами були розроджені шляхом кесарева розтину, із ДО – у 37 (25,6%) випадках та жінки із самостійною вагітністю були прооперовані у 6 (22,5%) випадках. У кожної четвертої жінки зі спонтанною вагітністю було діагностовано слабкість пологової діяльності – 7 (22,5%), тоді як серед пацієнток з індукованою вагітністю з власними ооцитами та з ДО цей показник становив 4 (9,5%) та 8 (10,5%) випадків відповідно.

Аналізуючи стан новонароджених, встановлено, що асфіксії у дітей після індукованих вагітностей як із власними ооцитами, так і з ДО було діагностовано рідше, ніж при спонтанній вагітності, – 15 (35,8%), 25 (32,6%) та 17 (54,9%) випадків відповідно. Щодо народження дітей передчасно, то у групі жінок з індукованою вагітністю як з власними ооцитами, так і з ДО переважали діти з низькою масою тіла (менше 2500 г) – 6 (14,3%) та 10 (13,1%) випадків відповідно; дуже низьку масу тіла дітей під час народження діагностували

лише в 1 (2,4%) випадку у пацієнток з індукованою вагітністю з використанням власних ооцитів та у 3 (3,9%) випадках у пацієнток з використанням ДО. Це було статистично вірогідно більше, ніж у жінок зі спонтанною вагітністю, у яких у 2 (6,4%) випадках фіксували народження дітей із низькою масою тіла (табл. 5).

ВИСНОВКИ

Отже, жінки–погані відповідачі з індукованою вагітністю входять до групи високого ризику за частотою ускладнень, що може бути пов'язано із віковою категорією пацієнток, однак у I триместрі індукована вагітність перебігає більш несприятливо порівняно зі спонтанною вагітністю у жінок аналогічної вікової категорії.

Щодо II та III триместрів, то перебіг індукованих та спонтанних вагітностей супроводжувався більш частим виникненням таких ускладнень, як плацентарна дисфункція, прееклампсія та загроза передчасних пологів у жінок зі спонтанною вагітністю. Зі 137 клінічно діагностованих вагітностей у жінок–поганих відповідачів 118 (86,1%) закінчилися пологами з народженням дітей, однак відсоток дітей, народжених передчасно із низькою та дуже низькою масою тіла, був статистично вірогідно більший, ніж у пацієнток зі спонтанною вагітністю.

Особенности течения беременности и перинатальные исходы у пациенток со сниженным овариальным ответом в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Г.В. Стрелко

Цель исследования: ретроспективный анализ течения беременности и перинатальных исходов у женщин со сниженным ответом на стимуляцию в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в сравнении со спонтанными беременностями.

Материалы и методы. Было обследовано 278 пациенток с бесплодием со сниженным ответом на стимуляцию (плохие ответчики) согласно Болонским критериям 2011 г. с дальнейшим ретроспективным изучением течения беременности и перинатальных исходов, таких, как преждевременные роды, низкая масса тела при рождении, гестационный диабет, преэклампсия, у 50 пациенток, беременность у которых достигнута с использованием собственных ооцитов после разработанных программ контролированной стимуляции яичников, и у 87 беременных после использования донорских ооцитов (ДО). Течение гестационного периода у женщин после программ ВРТ было сравнено с течением 35 спонтанных беременностей.

Результаты. Течение I триместра индуцированной беременности как с собственными ооцитами, так и с ДО сопровождалось большим процентом осложнений в сравнении со спонтанной беременностью, а именно: угрозой прерывания беременности, ранним токсикозом и ранними потерями беременностей. Что касается II и III триместров беременности, то течение индуцированной беременности сопровождалось меньшим процентом осложнений в сравнении со спонтанной. Однако частота преждевременных родов у пациенток–плохих ответчиков после применения программ ВРТ была статистически достоверно большей, нежели у женщин со спонтанной беременностью.

Заключение. Женщины–плохие ответчики с индуцированной беременностью входят в группу высокого риска по частоте осложнений в I триместре гестации и случаев преждевременных родов с рождением детей с низкой массой тела.

Ключевые слова: *женщины–плохие ответчики, течение беременности, перинатальные исходы, вспомогательные репродуктивные технологии.*

Features of the course of pregnancy and prenatal outcomes in patients with reduced ovarian response in assisted reproductive technology programs

G.V. Strelko

The objective: a retrospective analysis of the course of pregnancy and perinatal outcomes in women with a reduced response to stimulation in assisted reproductive technology (ART) programs in comparison with spontaneous pregnancies.

Materials and methods. We examined 278 patients with infertility with a reduced response to stimulation (poor responders) according to the 2011 Bologna criteria, with further retrospective studies of the course of pregnancy and perinatal outcomes, such as preterm birth, low birth weight, gestational diabetes, pre-eclampsia, in 50 patients whose pregnancy was achieved using their own oocytes after developed programs of controlled ovarian stimulation, and in 87 pregnant women after using donor oocytes (TO). The course of the gestational period in women after ART programs has been compared with over 35 spontaneous pregnancies.

Results. The course of the first trimester-induced pregnancy with both own oocytes and DO is accompanied by a large percentage of complications compared with spontaneous pregnancies, namely, the threat of termination of pregnancy, early toxicosis and early loss of pregnancies. As for the II and III trimesters of pregnancy, the course of induced pregnancy was accompanied by a smaller percentage of complications in comparison with the spontaneous one. However, the frequency of preterm labor in patients — poor responders after applying ART programs — was statistically significantly higher than in women with spontaneous pregnancies.

Conclusion. Women who are poor respondents with induced pregnancy are at high risk for the frequency of complications in the first trimester of gestation and for cases of premature birth with the birth of children with low body weight.

Key words: *women – poor responders, pregnancy, perinatal outcomes, assisted reproductive technologies.*

Сведения об авторе

Стрелко Галина Владимировна – медицинский центр «Айвимед Родинне Джерело», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2-Б; тел.: (044) 500-96-47 (48), (050) 547-66-65. *E-mail: gstrelko@gmail.com*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александрова, Н. В., Марченко, Л.А. (2007). Современные подходы к оценке овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников // Проблемы репродукции. – № 2. – С. 22–29.
2. Бабенко, І. В. (2013). Диференційний підхід до лікування безплідності в допоміжних репродуктивних технологіях у поганих відповідачів //Педіатрія, акушерство та гінекологія – Т. 76, № 4. – С. 69–72.
3. Данкович, Н. А., Воробей-Виховская, В.Н. Причины и формы бесплодия. Современные возможности диагностики и лечения // Здоровье женщины. – № 3. – С. 192–197.
4. Квінан, Д. Т., Хоббінс, Д.С., Спонг, К.У. (2009). Протоколи для вагітностей високого ризику. К.: Фенікс. – 792 с.
5. Маслій, Ю. В., Судома, І.О., Лівшиць, Г.Б. (2006). Біохімічні маркери яєчникового резерву у пацієнтів із синдромом слабкої відповіді на стимуляцію гонадотропінами в циклах допоміжних репродуктивних технологій // Здоровье женщины. – № 3 (27). – С. 126–131.
6. Маслій, Ю. В., Судома, І.О., Лівшиць, Г.Б. (2006). Етіопатогенетичні чинники синдрому слабкої відповіді яєчників в циклах допоміжних репродуктивних технологій // Здоровье женщины. – № 4 (28). – С. 152–157.
7. Мишиева, Н. Г. (2010). Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва: Дисс. ... д-ра мед.наук: 14.00.01 – М. – 272 с.

8. Сидельникова, В. М. (2009). Эндокринология беременности в норме и при патологии. – М.: МЕДпресс-информ. – 351 с.
9. Юзько, О. М., Юзько, Т.А., Руденко, Н.Г. (2013). Стан та перспективи використання допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні // Здоровье женщины. – № 8. – С. 26–30.
10. Benaglia, L., Somigliana, E., Vighi, V., Ragni, G., Vercellini, P., Fedele, L. (2010). Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. Human Reproduction. Vol. 25, no. 3,678–682.View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
11. Ben-Rafael, Z., Bider, D., Dan, U., Zolti, M., Levran, D., Mashiach, S. (1991)/ Combined gonadotropin releasing hormone agonist/human menopausal gonadotropin therapy (GnRH-a/hMG) in normal, high, and poor responders to hMG. Journal of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. Vol. 8, no. 1, pp. 33–36. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
12. Faddy, M. J., Gosden, R. G., Gougeon, A., Richardson, S. J., Nelson, J. F. (1992). Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. Human Reproduction. Vol. 7, no. 10, 1342–1346. View at Google Scholar · View at Scopus
13. Ferraretti, A. P., La Marca, A.B., Fauser, C. J. M., Tarlatzis, B., Nargund, G., Gianaroli, L. (2011). ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Human Reproduction. Vol. 26, no. 7, 1616–1624. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
14. Jenkins, J. M., Davies, D. W., Devonport, H., Anthony, F. W., Gadd, S. C. (1991). Comparison of "poor" responders with "good" responders using a standard buserelin/human menopausal gonadotrophin regime for in-vitro fertilization. Human Reproduction. Vol. 6, no. 7, 918–921. View at Google Scholar · View at Scopus
15. Keay, S. D., Liversedge, N. H., Mathur R. S, Jenkins J. M. (1997). Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. The British Journal of Obstetrics and Gynaecology. Vol. 104, no. 5, 521–527. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
16. Kolibianakis, E. M., Venetis, C. A., Diedrich, K., Tarlatzis, B. C., Griesinger, G. (2009). Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update. Vol. 15, no. 6, 613–622.View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
17. Polyzos, N. P., Devroey, P. (2011). A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel. Fertility and Sterility. Vol. 96, no. 5, 1058. e7–1061.e7/ View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
18. Surrey, E. S., Schoolcraft, W. B. (2000). Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. Fertility and Sterility. Vol. 73, no. 4, 667–676. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
19. Ziegler, D., Borghese, B., Chapron, C. (2010). Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. The Lancet. Vol. 376, no. 9742, 730–738. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.

Статья поступила в редакцию 07.12.2018

Placenta praevia и Placenta accreta: диагностика и менеджмент

Green-top Guideline No. 27a
Сентябрь 2018
https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурпяк

1. Цель и сфера применения

Цель этого руководства – описать диагностические методы и проанализировать основанный на доказательных данных подход к клиническому ведению беременностей, осложненных placenta praevia и placenta accreta.

2. Введение и справочная эпидемиология

Placenta praevia и placenta accreta связаны с высокой материнской и неонатальной заболеваемостью и смертностью [1–5]. Частота случаев placenta praevia и placenta accreta увеличилась и будет продолжать увеличиваться в результате роста доли кесарева сечения, увеличения материнского возраста и использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), предъявляя более высокие требования к ведению беременности. Самые высокие показатели осложнений для матери и новорожденного наблюдаются, когда эти состояния диагностируют только во время родов.

2.1 Placenta praevia

Определение местоположения плаценты является одной из первых целей обычного трансабдоминального акушерского ультразвукового исследования на средних сроках (18+6 – 21+6 недель) беременности [6, 7]. Placenta praevia была первоначально определена с использованием трансабдоминального сканирования (TAS) в качестве плаценты, развивающейся в нижнем отделе маточного сегмента, и градуирована в соответствии с соотношением и / или расстоянием между нижним плацентарным краем и внутренним зевом шейки матки. Степень I, или minor praevia (низко расположенная плацента), определяется как нижний край плаценты в нижнем сегменте матки; степень II, или marginal praevia (краевое предлежание плаценты), – как нижний край, достигает внутреннего зева шейки матки; степень III, или partial praevia (неполное предлежание плаценты), – когда плацента частично покрывает внутренний зев шейки матки; и степень IV, или complete praevia (полное предлежание плаценты), – когда плацента полностью перекрывает внутренний зев шейки матки. Степени I и II также часто определяются как 'minor' placenta praevia, тогда как III и IV степени называются 'major' placenta praevia.

Распространение трансвагинального сканирования (TVS) в акушерстве в 1980-х годах позволяет провести более точную оценку расстояния между плацентарным краем и внутренним зевом. Недавний многопрофильный семинар Американского института ультразвука в медицине (AIUM) [8] рекомендовал прекратить использование терминов «частичный» и «краевое», что говорит о том, что термин «placenta praevia» используется, когда плацента находится непосредственно над внутренним зевом. При беременности, превышающей 16 недель, плаценту следует обозначать как «низко расположенную», когда край плаценты составляет менее 20 мм от внутреннего зева, и как нормально расположенную, когда плацентарный край в 20 мм или более от внутреннего зева на TAS или TVS. Эта новая классификация могла бы лучше определить риски перинатальных осложнений, таких, как послеродовое кровотечение и массивное послеродовое кровотечение (PPH) [9–10], и возможность улучшения акушерского менеджмента placenta praevia.

Последние статьи, рассмотренные в этом руководстве, используют классификацию AIUM. Оценочная частота случаев placenta praevia составляет 1 на 200 беременностей [5,9]. Однако это зависит от используемого определения и может измениться с введением классификации AIUM, описанной выше, и с ростом основных факторов риска, то есть предшествующее кесарево сечение и беременность в результате ВРТ. Взаимосвязь между низколежащей плацентой, или placenta praevia, и оболочечного крепления пуповины представлена и обсуждена в Руководстве Green-top No. 27b: Vasa Praevia: диагностика и лечение.

2.2 Placenta accreta

Placenta accreta – это гистопатологический термин, впервые определенный Ирвингом и Хертигом в 1937 году как «аномальное прикрепление последа полностью или по частям к стенке матки» [11]. Ирвинг и Хертиг не включали аномальную инвазивную плацентацию в их число и, таким образом, их описание было ограничено аномальной адгезией плаценты. В зависимости от глубины инвазии ворсистой ткани placenta accreta впоследствии была разделена современными патологоанатомами на:

– «accreta» или «adherenta», где ворсинки поверхностно проникают в миометрий;

– «increta», когда ворсинки проникают глубоко в миометрий вплоть до серозы;

– и «percreta», когда ворсинки прорастают через всю стенку матки и могут проникать в окружающие органы таза, такие, как мочевой пузырь [12–14].

Случаи placenta accreta также часто подразделяют на тотальные, частичные или очаговые в зависимости от количества вовлеченной ткани плаценты и различной глубины врастания, которая может отличаться у одной пациентки [12–14]. Таким образом, placenta accreta представляет собой патологию широкого спектра, варьирующуюся от аномального прикрепления до глубокой инвазии плацентарной ткани.

Подробные данные о клинических результатах и, по возможности, о гистопатологическом обследовании имеют важное значение при описании различных методов диагностики или лечения [16,17]. Важным вопросом диагностики является дифференциальная диагностика между аномальной адгезиией и placenta accreta, которая иногда может быть невозможна в отсутствие гистопатологического подтверждения. Эти диагностические трудности, вероятно, объясняют нынешнюю широкую вариацию зарегистрированной распространенности placenta accreta в пределах от 1 до 300 и 1 на 2000 беременностей [1–5] и подчеркивают необходимость стандартизированного подхода к визуализации, клиническим и гистопатологическим описаниям.

В последнее десятилетие даже само состояние стало известно под многими разными именами, причем «патологическое прикрепление плаценты» стало особенно популярным.

Эта терминология первоначально использовалась в XIX веке для описания клинических осложнений, связанных с плацентой. Данная терминология вводит в заблуждение, поскольку «патологическое прикрепление» не охватывает все аспекты инвазии (increta and percreta), которые обычно имеют худшие клинические исходы [16, 17]. Чтобы преодолеть эти трудности, термины «placenta accreta spectrum» или «патологическое прикрепление плаценты» должны использоваться для включения как аномально-адгезивных, так и инвазивных форм плацентации [18]. В этом руководстве будет использоваться термин placenta accreta spectrum.

В 1990-х годах материнская смертность при placenta percreta составляла до 7% случаев [19]. Более поздние крупные исследования сообщили о более низких показателях материнской смертности, и этот показатель, вероятно, будет дополнительно улучшен путем скрининга placenta accreta у женщин с высокими факторами риска и планированием ими родов в специализированных центрах [20–22].

3. Идентификация и оценка доказательств

Эти рекомендации были разработаны в соответствии со стандартной методологией для RCOG Green-top-рекомендаций. Были проанализированы базы данных Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE и Trip. Поиск включал все соответствующие статьи, опубликованные в период с мая 2009 года по июль 2016 года (в предыдущей версии рекомендаций поиск проводился до мая 2009 года). Дополнительный поиск был проведен в марте 2018 года. Базы данных анализировались при помощи соответствующих медицинских предметных рубрик (MeSH), включая все подзаголовки в сочетании с поиском по ключевым словам. Ключевые слова включали «placenta praevia», «low lying placenta», «placenta accrete», «placenta increta» «placenta percreta», «abnormally adherent placenta» и «abnormally invasive placenta». Поиск был ограничен исследованиями, проводимыми с участием людей, и статьями на английском языке. Также были проанализированы руководства Национального информационно-координационного центра, Национального научно-исследовательского института по изучению качества медицинских услуг и ухода за пациентами (NICE).

Там, где это возможно, рекомендации основаны на имеющихся фактических данных. При отсутствии опубликованных данных они были аннотированы как “Рекомендации по улучшению клинической практики, основанные на клиническом опыте группы разработчиков руководства». Более подробную информацию об оценке доказательств и классификации рекомендаций можно найти в Приложении I.

4. Антенатальная диагностика и уход за женщинами с placenta praevia или низколежащей плацентой

4.1 Каковы факторы риска для женщин с placenta praevia или низкорасположенной плацентой? B

Кесарево сечение связано с повышенным риском placenta praevia при последующих беременностях. Этот риск возрастает по мере увеличения числа предшествующих кесаревых сечений. [Новое 2018] B

ВРТ и курение матери повышают риск placenta praevia. [Новое 2018]

Уровень доказательств 2++

В 1997 году мета-анализ связи placenta praevia с историей кесарева сечения выявил дозозависимую схему для относительного риска (ОР) placenta praevia 4,5 (95% ДИ: 3,6–5,5) для одного, 7,4 (95 % ДИ: 7,1–7,7) для двух, 6,5 (95% ДИ: 3,6–11,6) для трех и 44,9 (95% ДИ: 13,5–149,5) для четырех или более предшествующих кесаревых сечений по сравнению с вагинальными родами [23].

Уровень доказательств 1+

Систематический обзор и мета-анализ 22 исследований, включающих более 2 млн родов, показали, что частота placenta praevia увеличивается с 10 на 1000 родов с одним кесаревым сечением до 28 на 1000 с тремя или более кесаревыми сечениями [24]. Мета-анализ 2014 года подтвердил эти данные и сообщил об общем соотношении шансов (OR) 1,47 (95% ДИ: 1,44–1,51) для placenta praevia после кесарева сечения [25].

Уровень доказательств 2++

В когортных исследованиях также сообщалось, что вторая беременность в течение 1 года после кесарева сечения связана с повышенным риском развития placenta praevia (1,7, 1,7% ДИ 1,95% ДИ) [26]. По сравнению с вагинальными родами предшествующие кесарево сечение связано с повышенным риском placenta praevia во вторых родах (скорректированный OR [aOR] 2,62; 95% ДИ: 1,24–5,56) [27].

Уровень доказательств 2+

Имелись противоречивые сообщения о распространенности placenta praevia при многоплодных беременностях. Ретроспективное когортное исследование 1 172 405 нормальных родов близнецов как живорожденных, так и мертворожденных в США в период с 1989 по 1998 год не выявило повышенного риска для многоплодной беременности [28]. Ретроспективная когорта из 67 895 одиночных и двойных беременностей обнаружила, что бихорионические (aOR 1,54; 95% ДИ: 1,15–2,06) и монохорионические (ОР 3,29, 95% ДИ: 1,32–8,21) многоплодные беременности подвергаются повышенному риску placenta praevia по сравнению с одноплодными [29].

Уровень доказательств 1+

ВРТ ассоциируется с более высокой распространенностью placenta praevia, не зависящей от высокой частоты многоплодных беременностей, вызванных используемой методикой [30, 31]. Мета-анализ одноплодных беременностей, проведенный в 2016 году, сообщил RR 3,71 (95% ДИ: 2,67–5,16) для placenta praevia [32], что было подтверждено мета-анализом 2017 г. (OR 2,67; 95% ДИ: 2,01–3,34) [33]. Кроме того, мета-анализ 2017 года о влиянии материнского курения на положение плаценты [34] (OR 1,42; 95% ДИ: 1,30–1,50) обнаружил повышенный риск развития placenta praevia.

Уровень доказательств 2-

Значительный материнский возраст также был связан с небольшим увеличением риска placenta praevia (ОР 1,08, 95% ДИ: 1,07–1,09), но этот эффект может быть обусловлен параллелизмом [35].

4.2 Должны ли обследовать женщин на наличие placenta praevia или низкорасположенной плаценты, если да, то на каком сроке беременности и с каким наблюдением в дальнейшем?

Регулярное обследование на наличие аномалии плода в середине беременности должно включать локализацию плаценты, в результате чего выявляются женщины, подвергающиеся риску развития placenta praevia или низкорасположенной плаценты. [Новое 2018] B

Термин «placenta praevia» должен использоваться, когда плацента лежит непосредственно над внутренним зевом. Для беременностей со сроком более 16 недель гестации следует использовать термин «низколежащая плацента», когда край плаценты лежит менее чем в 20 мм от внутреннего зева на TAS или TVS. [Новое 2018] D

Если считается, что плацента находится низко (менее 20 мм от внутреннего зева) или praevia (перекрывает зев) при рутинном сканировании на аномалии плода, последующее ультразвуковое исследование, включая TVS, рекомендуется на 32-й неделе беременности, чтобы диагностировать сохраняющуюся низкорасположенную плаценту и / или placenta praevia. D

Уровень доказательств 4

Placenta praevia – это хорошо известное осложнение беременности, связанное с высокими показателями материнских и перинатальных осложнений [4–9]. Британский национальный скрининг-комитет (UK NSC) не рекомендует использовать национальную программу скрининга placenta praevia, но поддерживает текущую местную практику ее диагностики при рутинном антенатальном скрининговом ультразвуковом обследовании в середине беременности (18+6 – 21+6 недель беременности) у женщин с предлежанием плаценты (www.screening.nhs.uk/policies) [36]. Обновление, опубликованное в 2014 году, которое включало поиск литературы, охватывающей период между январем 2008 года и ноябрем 2012 года, пришло к выводу, что эта практика не подтверждается новыми доказательствами, но позиция плаценты регулярно отмечается во время рутинного сканирования аномалий плода. В свою очередь, это рутинное обследование стало основным скринингом на placenta praevia [37].

Плацентарная «миграция» после развития нижнего сегмента матки в течение третьего триместра беременности приводит к разрешению низкорасположенной плаценты до термина родов в 90% случаев [38–46]. Это менее вероятно для женщин с предыдущим кесаревым сечением [39].

Уровень доказательств 3

При многоплодных беременностях вероятность сохранения placenta praevia также зависит от гестационного возраста при сонографическом обнаружении. Среди тех, у кого диагноз placenta praevia установлен во втором триместре, в большинстве случаев он снимается до 32-й недели беременности [29, 47]. После 32-й недели беременности разрешаются около 50% оставшихся беременностей с placenta praevia без дальнейших изменений после 36 недель гестации [29].

Уровень доказательств 4

Время проведения подтверждающего ультразвукового исследования в третьем триместре варьировалось между 32 и 36 неделями беременности в зависимости от степени placenta praevia. Оно основано на предполагаемом риске антенатального кровотечения, но нет убедительных доказательств того, что он имеет значение для ухода за бессимптомными женщинами [37]. Сроки последующего ультразвукового обследования также должны быть адаптированы в соответствии с предыдущей историей кесаревых сечений, чтобы исключить соответствующий спектр placenta accreta.

4.3 Какова роль и каковы риски TVS?

Клиницисты должны знать, что для диагностики placenta praevia или низкорасположенной плаценты TVS превосходит трансабдоминальные и трансперинеальные подходы и безопасен. [Новое 2018] √

У женщин с устойчивой низкорасположенной плацентой или placenta praevia на 32-й неделе беременности, которые остаются бессимптомными, рекомендуется дополнительный TVS примерно на 36-й неделе беременности для принятия решения о способе родоразрешения. [Новое 2018] D

Измерение длины шейки матки может помочь в принятии решений по способам лечения у бессимптомных женщин с placenta praevia. Короткая длина шейки матки на TVS до 34 недель беременности увеличивает риск преждевременных экстренных родов и массивного кровотечения при кесаревом сечении. [Новое 2018] D

Уровень доказательств 4

TVS повышает точность локализации плаценты, особенно когда плацента расположена по задней стенке или если картина при TAS неясна, например, из-за материнского ожирения или наличия крупных фибромиом матки [5].

Уровень доказательств 1+

Существует только одно небольшое (n = 38) RCT, сравнивающее TAS и TVS для placenta praevia, которое поддерживает этот профиль безопасности и сообщает о превосходных результатах, особенно когда плацента расположена по задней стенке [48].

Уровень доказательств 2+

Если расстояние между внутренним зевом и краем плаценты на TVS составляет 20 мм или более, расположение плаценты должно регистрироваться как обычное и наблюдаться как обычно. Исследования не продемонстрировали повышенного риска для кесарева сечения из-за кровотечения в этих случаях [4, 5]. В отличие от этого, если плацента находится в проекции внутреннего зева на TVS во втором триместре, это, скорее всего, будет подтверждено как placenta praevia на 32-й неделе гестации [48–50]. Однако «миграция» по-прежнему возможна и после 32 недель беременности [50, 51].

TVS будет реклассифицировать 26–60% диагностированных плацент как низколежащие при рутинном сканировании аномалий плода [52–54]. В целом TVS имеет высокую точность (положительное прогностическое значение 93,3%, отрицательное прогностическое значение 97,6% и ложноотрицательная частота 2,33%) при прогнозировании placenta praevia у женщин с подозрением на наличие низколежащей плаценты на TAS во втором и в начале третьего триместра с чувствительностью 87,5% и спецификой 98,8% [55].

TVS также использовалась для измерения длины шейки матки для прогнозирования преждевременных родов [56], а когортные исследования с низким риском смещения показали, что длина шейки матки является предиктором послеродового кровотечения и экстренного кесарева сечения при placenta praevia [57–60]. Проспективное когортное исследование с участием 59 женщин с placenta praevia, покрывающей внутренние зев, показало, что наилучшей точкой отсечения для идентификации женщин с риском кровотечения, требующих кесарева сечения до 34 недель беременности, является длина шейки матки 31 мм или менее (чувствительность 83,3% и специфичность 76,6%). Женщины с длиной шейки матки менее 31 мм имеют 16-кратный (OR 16,4; 95% ДИ: 1,4–75,9) более высокий риск экстренного кесарева сечения из-за массивного кровотечения [57].

Аналогичным образом, проспективное когортное исследование 54 женщин с placenta praevia, перекрывающей внутренний зев, показало, что сочетание шейки матки длиной менее 30 мм и измерение нижней границы плацентарного края более 10 мм имеют чувствительность 83,3% и специфичность 78,4% [58].

Требуется большее количество проспективных исследований с использованием стандартизированного ультразвукового определения толщины плацентарного края до того, как этот признак может быть использован в клинической практике.

По сравнению с женщинами с длинной шейкой матки, женщины с коротким размером шейки матки (менее 25 мм)

имеют ОР 7,2 (95% ДИ: 2,3–22,3) для массивного кровотечения во время кесарева сечения при placenta praevia [59].

Уровень доказательств 2-

Серийные измерения длины шейки матки по сравнению с 26 неделями беременности показали, что когда длина шейки матки быстро уменьшается до 35 мм или менее, существует повышенный риск преждевременного кесарева сечения из-за массивного кровотечения [60].

4.4 Где должно проходить лечение женщины с низкорасположенной плацентой или placenta praevia в третьем триместре?

4.4.1 Женщины с рецидивирующим кровотечением (низколежащая плацента или placenta praevia)

Индивидуальный дородовой уход, включая госпитализацию, с учетом потребностей отдельных женщин и социальных обстоятельств, например, расстояние между домом и больницей и доступность транспорта, предыдущие эпизоды кровотечения, результаты лабораторных исследований гематологии и согласие на прием донорской крови или препаратов на основе крови. [Новое 2018] √

В тех случаях, когда было принято решение о госпитализации, необходимо провести оценку факторов риска венозной тромбоэмболии во время беременности, как указано в Руководстве № 37a RCOG Green-top. Это необходимо для того, чтобы сбалансировать риск развития венозной тромбоэмболии против риска кровотечения из-за placenta praevia или низколежащей плаценты. D

Необходимо разъяснить, что любая женщина, которая лечится дома в третьем триместре, должна немедленно обращаться в больницу, если у нее наблюдаются какие-либо кровотечения, включая кровомазанье, схватки или боль (включая нечеткую надлобковую периодическую боль). √

Уровень доказательств 1-

Кокрановский систематический обзор Nielson [61] о влиянии вмешательства на женщин с диагнозом или с вероятным наличием placenta praevia, который не обновлялся с октября 2002 года, включает только одно небольшое RCT (n=53), сравнивающее стационарное и домашнее лечение для симптоматической placenta praevia [61]. В этом исследовании не было обнаружено каких-либо явных преимуществ или недостатков в отношении амбулаторной и стационарной помощи, и единственным существенным отличием было сокращение продолжительности пребывания в больнице [62].

Уровень доказательств 2-

Два больших ретроспективных исследования с участием женщин с placenta praevia при рутинном сканировании аномалий плода предложили оценку для прогнозирования риска экстренного кесарева сечения. Первое исследование (n=250) показало, что риск увеличивается, если первый эпизод вагинального кровотечения происходит до 29-й недели беременности (OR 2,64; 95% ДИ: 1,17–5,98) и с появлением трех или более эпизодов (OR 2,53; 95% ДИ: 1,1–5,86) [63]. Второе (n=214) показало, что независимыми предикторами для экстренных родов являются история кесарева сечения (OR 4,7; 95 CI: 1,2–12); кровотечение при одном (OR 7,5; 95% CI: 2,5–23), двух (OR 14; 95% CI: 4,3–47) и трех или более случаях (OR 27; 95% CI: 8,3–90); и потребность в антенатальном переливании крови (OR 6,4; 95% CI: 1,7–23) [10].

Ретроспективное исследование с участием 214 женщин с одноплодной беременностью показало, что риск преждевременного родоразрешения с помощью кесарева сечения увеличивается с увеличением числа эпизодов дородового кровотечения с одним (OR 7,5; 95% CI: 2,5–23), двумя (OR 14; 95% CI: 4,3–47) и тремя или более эпизодами (OR 27; 95% CI: 8,3–90), а также потребность в переливании крови (OR 6,4; 95% CI: 1,7–23) [10].

Результаты этих исследований показывают, что для индивидуализированного дородового ухода могут быть использованы предикторы для экстренных родов у женщин с placenta praevia, которые требуют госпитализации, введения кортикостероидов и планирования сроков родов.

Уровень доказательств 4

Направление в стационар во время беременности является фактором риска венозной тромбоэмболии. Рекомендации RCOG Green-top № 37a касаются тромбопрофилактики во время беременности, включая женщин с повышенным риском кровотечения.

4.4.2 Женщины без симптомов (низколежащая плацента или placenta praevia)

Женщин с бессимптомной placenta praevia или низкорасположенной плацентой в третьем триместре следует проинформировать о рисках преждевременных родов и акушерских кровотечений, и лечение должно быть адаптировано к их индивидуальным потребностям. √

Женщинам с бессимптомной placenta praevia, подтвержденной на 32-недельном контрольном осмотре и лечащимся на дому, следует рекомендовать соблюдать меры предосторожности, включая наличие кого-либо в пределах досягаемости для оказания им помощи в случае необходимости и транспортировки в больницу. √

Уровень доказательств 4

Большинство женщин с бессимптомной placenta praevia (без кровотечений или схваток) можно охарактеризовать как амбулаторных пациентов с аналогичными результатами по сравнению с госпитализированными пациентами и при меньших затратах [5]. Многочисленные факторы влияют на шансы низкорасположенной плаценты или placenta praevia сохраниться до родов, такие, как предшествующее кесарево сечение [43], расстояние между плацентарным краем и внутренним зевом, а также толщина плацентарного края [4]. Эти параметры могут быть полезны для индивидуального рассмотрения потребностей каждой женщины.

4.5 Уместно ли использование цервикального серкляжа у женщин с placenta praevia или низколежащей плацентой?

Положительные эффекты от использования цервикального серкляжа для уменьшения кровотечения и пролонгирования беременности не подтверждается достаточными доказательствами, чтобы рекомендовать его использование вне клинических исследований. √

Уровень доказательств 1-

Кокрановский систематический обзор Nielson [61] о влиянии серкляжа на женщин с диагнозом или вероятным наличием placenta praevia включал два небольших RCT (n=25 и n=36), сравнивающих цервикальный серкляж и отсутствие серкляжа. Возможно снижение доли преждевременных родов до 34 недель беременности (ОР 0,45; 95% ДИ: 0,23–0,87), но эти доказательства недостаточно сильны, чтобы рекомендовать использовать серкляж вне клинических исследований.

С момента последнего обновления этого руководства не было никаких новых исследований, рассматривающих этот вопрос.

4.6 При каких обстоятельствах и на каком сроке беременности следует предлагать женщинам антенатальные кортикостероиды?

Курс антенатальной терапии кортикостероидами рекомендуется между 34+0 и 35+6 неделями беременности для женщин с низкорасположенной плацентой или placenta praevia и, возможно, до 34+0 недель беременности для женщин с более высоким риском преждевременных родов. [Новое 2018] √

Уровень доказательств 2++

В крупном контрольном исследовании было обнаружено, что неонатальная заболеваемость у женщин с placenta praevia включала повышенный риск более низких 5-минутных баллов по шкале Апгар, интенсивной терапии новорожденных (NICU), анемию, респираторный дистресс-синдром, механическую вентиляцию и внутрижелудочковое кровоизлияние [64]. Нет доказательств того, что новорожденные, родившиеся после беременностей с placenta praevia, более склонны быть малыми для гестационного возраста по сравнению с контролем.

Уровень доказательств 1+

По сравнению с плацебо или без лечения антенатальными кортикостероидами (бетаметазон, дексаметазон или гидрокортизон) введение антенатальных кортикостероидов связано с уменьшением наиболее серьезных неблагоприятных исходов, связанных с преждевременностью родов, включая перинатальную смерть (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,58–0,89), респираторные осложнения (средний ОР 0,66; 95% ДИ: 0,56–0,77), внутрижелудочковое кровотечение (в среднем 0,55 РР; 95% ДИ: 0,40–0,76) и некротизирующий энтероколит (ОР 0,50; 95% ДИ: 0,32–0,78) [66].

RCT в 2016 году обнаружило, что введение бетаметазона женщинам с одноплодной беременностью с риском поздних преждевременных родов (34+0 до 36+5 недель беременности) значительно снижает уровень неонатальных респираторных осложнений [67].

Уровень доказательств 4

Аналитическая модель, предназначенная для сравнения общего качества жизни матери и новорожденных для женщин с placenta praevia с 34+0 до 36+6 недель беременности, показала, что введение кортикостероидов на 35+5 неделе беременности, за которым следуют плановые роды на 36-й неделе беременности, оптимизирует материнские и неонатальные исходы [69].

4.7. Уместно ли использование токолитиков у женщин с симптомной низкорасположенной плацентой или placenta praevia, у которых подозреваются преждевременные роды?

Для женщин с симптомными placenta praevia или низколежащей плацентой можно рассматривать токолиз в течение 48 часов, чтобы облегчить введение антенатальных кортикостероидов. [Новое 2018] C

Если роды планируются по показаниям со стороны матери или плода, токолиз не следует использовать в попытках продлить беременность. [Новое 2018] C

Уровень доказательств 1--

Систематический обзор для определения того, влияет ли длительное (48 часов или более) использование токолитиков у женщин с симптомной placenta praevia на улучшение перинатальных исходов, выявил два ретроспективных исследования (общее количество n=217) и один RCT (n=60) [69]. Результаты RCT показали, что беременность может быть продлена на срок более 7 дней с длительным использованием токолитиков (ОР 3,10; 95% ДИ: 1,38–6,96). В сочетании с данными ретроспективных исследований результаты не достигли значимости (OR 1,19; 95% ДИ: 0,63–2,28). Результаты RCT был признаны несовместимыми с консолидированными стандартами результатов исследований.

Уровень доказательств 1+

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование, включающее 109 женщин с гестационным возрастом 24+0 – 33+6 недель с, по меньшей мере, одним эпизодом кровотечения при placenta praevia и неповрежденными мембранами, показало, что не было никакой разницы в продлении сроков беременности между группами с применением нифедипина (n=54) и плацебо (n=55) [70]. Побочные перинатальные исходы были сопоставимы между группами.

4.8 На каком сроке беременности следует проводить плановые роды?

Для женщин с placenta praevia или низкорасположенной плацентой, а также случаями вагинального кровотечения или другими факторами риска для преждевременных родов, следует рассматривать позднее недоношенное (34+0 до 36+6 недель беременности) рождение. [Новый 2018] C

Сроки родов должны быть адаптированы в соответствии с антенатальными симптомами, а для женщин с неосложненной placenta praevia роды должны рассматриваться между 36+0 и 37+0 неделями беременности. [Новый 2018] C

Уровень доказательств 4

Поскольку риск серьезных кровотечений быстро возрастает после 36-й недели беременности, эксперты подчеркивают, что решения о сроках родоразрешения должны быть индивидуализированы, и предполагают, что на основе имеющихся ограниченных данных женщины с неосложненной placenta praevia должны пройти плановое кесарево сечение в период между 36-й и 37-й неделями беременности [68,71,72].

Уровень доказательств 2--

Риски кровотечения, схваток, кровотечений и схваток, приводящие к необходимости экстренных родов, увеличиваются с повышением гестационного возраста, тогда как риск заболеваемости, связанный с недоношенностью, уменьшается [4, 5]. Сообщается о риске возникновения кровотечения, связанного с placenta praevia, до 4,7% на 35-й неделе беременности, 15% – на 36-й неделе беременности, 30% – на 37-й неделе беременности и 59% – на 38-й неделе беременности.

Уровень доказательств 2+

Когортное популяционное исследование в США, использующее данные о смерти и детской смертности в Центрах по контролю и профилактике заболеваний, оценило влияние родов пациентов с placenta praevia на 35, 36-й и 37-й неделях беременности на риск некоторых неонатальных исходов [74]. По сравнению с младенцами, рожденными на 38-й неделе беременности, для младенцев, рожденных на 35, 36-й и 37-й неделях беременности, отсутствуют повышенные риски появления мекония, дистресса плода, анемии плода, судороги новорожденных, повышенные потребности в вентиляции или смерть младенцев в течение 1 года. Тем не менее шансы aOR на 5-минутные показатели Апгара менее 7 баллов боль-

ше на 35-й и 36-й неделе беременности (aOR 3,33; 95% ДИ: 1,71–6,47 и aOR 2,17; 1,11–4,22 соответственно), как и коэффициенты NICU (aOR 2,25; 95% ДИ: 2,01–2,50 и aOR 1,57; 1,38–1,76 соответственно).

4.9 В каких ситуациях вагинальные роды подходят женщинам с низкорасположенной плацентой?

У женщин с бессимптомной низкорасположенной плацентой в третьем триместре способ родов должен основываться на клиническом фоне, предпочтениях женщины и дополняться результатами ультразвука, включая расстояние между плацентарным краем и положением головы плода относительно передней кромки плаценты на TVS. [Новое 2018] D

Уровень доказательств 2--

Женщины, имеющие плацентарную кромку менее 20 мм от внутреннего зева в третьем триместре, с большей вероятностью нуждаются в родоразрешении кесаревым сечением, чем когда плацентарный край более толстый (более 10 мм) [75, 76], и/или содержит губчатое эхо [77], или краевой «синус» [78]. Эти дополнительные ультразвуковые признаки определены нечетко, не используются регулярно в британской практике, и случаи успешных вагинальных родов в случаях, когда край плаценты лежит от 10 до 20 мм от внутреннего зева, широко варьируются (56% и 93% соответственно) [79–82]. Соответствующие исследования являются небольшими, наблюдательными и ретроспективными, что затрудняет рекомендации по конкретному способу родоразрешения на основании результатов ультразвука.

5. Оптимизация родов у женщин с placenta praevia

Перед родами все женщины с placenta praevia и их партнеры должны обсудить вопрос родоразрешения. Следует пересмотреть показания к переливанию крови и гистерэктомии, и любые планы по отказу от переливания крови или продуктов крови должны быть открыто обсуждены и задокументированы. √

Placenta praevia и низкорасположенная плацента по передней стенке матки несут более высокий риск массивного акушерского кровотечения и гистерэктомии. Роды должны проводиться в родильном отделении с возможностью переливания крови на месте и доступом к интенсивной терапии. D

Женщины с нетипичными антителами образуют группу особо высокого риска, и уход за этими женщинами должен включать контакты с местным гематологом и банком крови. D

Профилактика и лечение анемии во время антенатального периода рекомендуется женщинам с placenta praevia или низкорасположенной плацентой, как и для любой другой беременной женщины. D

Уровень доказательств 4

Общие процедуры для обсуждения и получения согласия на проведение кесарева сечения подробно описаны в Рекомендациях RCOG Consent Advice No. 7: Кесарево сечение [83].

Уровень доказательств 2++

Для женщин с placenta praevia, проходящих кесарево сечение, повышен риск кровопотери более 1000 мл по сравнению с женщинами, проходящими кесарево сечение по другим показаниям (ОР 3,97; 95% ДИ: 3,24–4,85) [84]. У женщин с плацентацией по передней стенке матки также увеличены риски кровопотери [85]. Placenta praevia, перекрывающая внутренний зев, и плацентация по передней стенке матки являются независимыми факторами риска (OR 4,1 и OR 3,5 соответственно) для массивного кровотечения во время кесарева сечения [85]. Исследование случай-контроль, проведенное в США Национальным институтом здоровья детей и человеческого развития (NICHD), продемонстрировало, что материнская геморрагическая заболеваемость чаще встречается у женщин с placenta praevia (19% против 7%, скорректированные RR 2,6; 95% ДИ: 1,9–3,5), и основными факторами, связанными с материнским кровотечением, являются предродовая анемия, тромбоцитопения, диабет и использование магния [86].

Уровень доказательств 4

По оценкам, риск массивного кровотечения с необходимостью переливания крови примерно в 12 раз выше при кесаревом сечении с placenta praevia, чем при кесаревом сечении по другим показаниям [87,88]. Как и в случае неосложненной беременности, женщины с placenta praevia должны быть подвергнуты скринингу на анемию и обследованы, если их уровень гемоглобина находится вне нормального диапазона для Великобритании (110 г/л при первом посещении и 105 г/л на 28-й неделе беременности) [36]. При необходимости следует назначить препараты железа.

Уровень доказательств 4

Для женщин с высоким риском экстренного переливания, в том числе таких, как женщины с placenta praevia и без каких-либо клинически значимых аллоантител, рекомендуется еженедельный скрининг образцов, чтобы исключить или идентифицировать любое новое образование антител и иметь в наличии кровь для переливания при родах. Однако это остается на усмотрение ответственной лечащей команды в соответствии с местными факторами [88].

6. Роды у женщин с placenta praevia или низколежащей плацентой

6.1 Какая должна быть степень квалификации у акушера и анестезиолога, проводящих кесарево сечение у женщины с placenta praevia?

В качестве минимального требования для запланированного кесарева сечения у женщины с placenta praevia: хирургическая процедура должна выполняться оператором с соответствующим опытом. [Новое 2018] √

В случае запланированного кесарева сечения для placenta praevia или низколежащей плаценты старший акушер (обычно консультант) и старший анестезиолог (обычно консультант) должны присутствовать в операционной, где происходит операция. √

При возникновении чрезвычайной ситуации старший акушер и старший анестезиолог должны быть немедленно оповещены и срочно прибыть в операционную. √

Уровень доказательств 4

Материнские осложнения при кесаревом сечении возрастают, когда хирург является стажером, а не опытным хирургом [89]. Placenta praevia часто ассоциируется с дополнительными осложнениями, включая неправильное предлежание плода, требующими сложных интраоперационных маневров для родоразрешения [90].

6.2. Какая анестезия является наиболее подходящей для женщин с placenta praevia, проходящих кесарево сечение?

Местная анестезия считается безопасной и связана с более низкими рисками возникновения кровотечения, чем общая анестезия, во время кесарева сечения у женщин с placenta praevia или низкорасположенной плацентой. Женщинам с передней placenta praevia или низ- D

корасположенной плацентой следует сообщить, что при необходимости может потребоваться провести общую анестезию, и попросить дать согласие на это. [Новое 2018]

В настоящее время отсутствуют доказательства преимуществ одного метода над другим, и никаких новых исследований со времени выхода предыдущей версии этого руководства не проводилось.

Уровень доказательств 1--

RCT местной и общей анестезии для placenta praevia, включая женщин с placenta accreta, показал, что потребности в переливании крови больше в группе общей анестезии [91].

Уровень доказательств 2-

Четырехлетнее обсервационное исследование в 19 американских академических центрах с участием женщин, проходящих кесарево сечение, показало, что факторы риска заболеваемости, связанные с кровотечением, увеличиваются у пациентов, получающих общую анестезию [92].

Уровень доказательств 2++

Недавнее исследование случай-контроль из отдела кесарева сечения сети NICHD / MFMU выявило, что общая анестезия является одним из основных факторов, связанных с кровотечениями у женщин с placenta praevia [86].

6.3 Какие препараты крови должны быть доступны?

Тесная связь с больничной лабораторией переливания крови имеет важное значение для ведения женщин с placenta praevia или низкорасположенной плацентой. [Новое 2018] √

Инфузионные устройства и устройства для подогрева жидкости должны быть готовы к немедленному использованию. [Новое 2018] √

Аутологичное переливание крови рекомендуется женщинам, где ожидаемая потеря крови достаточно велика, чтобы вызвать анемию, в частности, для женщин, которые отказываются от переливания препаратов крови. D

Уровень доказательств 4

Эритроциты, свежезамороженная плазма и криопреципитат или концентрат фибриногена хранятся в банках крови, снабжающих акушерские отделения. Если уровень гемоглобина составляет менее 70 г/л в послеоперационный период, когда нет кровотечения или его угрозы, решение о переливании должно приниматься на индивидуальной основе [88]. В экстремальной ситуации и когда группа крови неизвестна следует назначать D-отрицательные эритроциты группы О [88]. Дополнительные рекомендации приводятся в Руководстве RCOG Green-top № 52 «Профилактика и лечение послеродового кровотечения» [87].

Нет доказательств в поддержку использования аутологичного переливания крови для placenta praevia [89].

Аутологичное переливание крови ранее часто не применялось в акушерстве из-за предполагаемого риска эмболии амниотической жидкости или индукции аллоиммунизации материнства. До сих пор не сообщалось о каких-либо конкретных случаях эмболии амниотической жидкостью, и риски, связанные с аутологичным переливанием крови для акушерской популяции, аналогичны таковым у небеременной популяции [93, 9].

6.4 Какой хирургический подход следует использовать для женщин с placenta praevia или низкорасположенной плацентой?

Рассматривайте вертикальные разрезы кожи и/или матки, когда плод расположен поперечно, чтобы избежать плаценты, особенно на сроках беременности менее 28 недель. [Новое 2018] √

Рассмотрите возможность использования предоперационного и/или интраоперационного УЗИ, чтобы точно определить местоположение плаценты и оптимальное место для разреза матки. [Новое 2018] D

Если плацента перерезана во время разреза матки, немедленно закрепите пуповину после извлечения плода, чтобы избежать чрезмерной кровопотери у плода. [Новое 2018] D

Если при использовании фармакологических мер невозможно взять под контроль кровотечение, начинайте использовать внутриматочную тампонаду и/или хирургические гемостатические методы как можно раньше. Там, где это возможно, также необходимо экстренно использовать интервенционные радиологические методы. [Новое 2018] C

Раннее обращение к гистерэктомии рекомендуется, если консервативные медицинские и хирургические вмешательства оказываются неэффективными. [Новое 2018] D

Уровень доказательств 2--

В случаях передней placenta praevia прорезание плаценты часто связано с увеличенной кровопотерей у матери. Ретроспективное когортное исследование показало, что при избежании разреза передней placenta praevia после 24 недель беременности уменьшается потребность в переливании крови у матери во время или после кесарева сечения [95].

Использование J-образного разреза матки у женщин с placenta praevia было оценено в небольшом ретроспективном исследовании и показало снижение интраоперационной кровопотери и облегчение извлечения плода [96].

Уровень доказательств 3

Со времени выхода предыдущей версии руководства у женщин с placenta praevia все чаще используются внутриматочная баллонная тампонада, различные типы компрессионных швов и техники окклюзии маточной артерии для контроля, уменьшения или остановки интраоперационного кровотечения и PPH. При использовании внутриматочных гидростатических баллонных катетеров, в том числе баллона Бакри [97–10], BT-Cath! Balloon [102] или зонда Sengstaken–Blakemore [103] у женщин с placenta praevia сообщалось об успехе в контроле уровня PPH в пределах от 75% до 88%.

Уровень доказательств 2++

Факторы, связанные с отказом баллонной тампонады Бакри для placenta praevia, включают в себя предшествовавшее кесарево сечение, расположение плаценты по передней стенке, тромбоцитопению и / или коагулопатию во время введения, объем PPH более 500 мл в течение 1 часа после размещения.

Уровень доказательств 3

Маточные компрессионные швы – это хорошо зарекомендовавшие себя методы контроля кровотечения после атонического PPH. Наиболее известная технология шва была описана B-Lynch в 1997 году [104]. Комбинированный метод швов B-Lynch и внутриматочного баллона также успешно использовался для предотвращения PPH в случаях placenta praevia [105].

Интраоперационные интервенционные радиологические методы, в том числе трансартериальная эмболия [106] и временная балонная окклюзия [107] внутренних подвздошных артерий, также были успешно использованы для профилактики и контроля кровотечения в случаях placenta praevia и должны рассматриваться в случае доступности. Последующие обследования женщин, подвергшихся артериальной эмболизации для контроля PPH, свидетельствуют о том, что

данная техника не нарушает в дальнейшем менструальный цикл и фертильность [108–110].

7. Антенатальная диагностика и исходы у женщин с placenta accreta spectrum

7.1 Каковы факторы риска для женщин с placenta accreta spectrum?

Основными факторами риска для placenta accreta spectrum являются наличие placenta accreta во время предыдущей беременности, предшествовавшее кесарево сечение и другие операции на матке, включая повторный кюретаж эндометрия. Этот риск возрастает по мере увеличения числа предшествовавших кесаревых сечений. [Новое 2018] B

Женщины, которые хотят провести плановое кесарево сечение по немедицинским показаниям, должны быть проинформированы о риске placenta accreta spectrum и ее последствиях для последующих беременностей. [Новое 2018] √

Уровень доказательств 2+

Все эпидемиологические исследования последних двух десятилетий во всем мире показали прямую связь между увеличением числа кесаревых сечений и распространенностью placenta accreta spectrum (аномально адгезивной и инвазивной плаценты) при последующих беременностях [111–121]. В Северном обзорном акушерском исследовании, проведенном в 2016 году, было установлено, что риск инвазивной плацентации увеличивается в семь раз после одного предшествующего кесарева сечения [117].

Уровень доказательств 2++

Мета-анализ пяти когортных и 11 исследований случай-контроль показал OR 1,96 (95% ДИ: 1,41–2,74) для placenta accreta spectrum после кесарева сечения [24].

Риск placenta accreta spectrum увеличивается с увеличением числа предшествующих кесаревых сечений. В систематическом обзоре сообщалось об увеличении частоты placenta accreta с 3,3–4,0% у женщин с placenta praevia и без предшествующего кесарева сечения до 50–67% у женщин с тремя или более кесаревыми сечениями [25]. При стратифицировании количества предшествующих кесаревых сечений OR для placenta accreta в последующей беременности составляет 8,6 (95% ДИ: 3,536–21,078) [111], и 17,4 (95% ДИ: 9,0–31,4) для двух предшествующих кесаревых сечений, и 55,9 (95% ДИ: 25,0–110,3) для трех или более кесаревых сечений [120].

Уровень доказательств 2+

Placenta praevia является еще одним важным фактором риска для спектра placenta accreta spectrum. Большое мультицентровое когортное исследование, проведенное в США, показало, что для женщин с placenta praevia и предшествующим кесаревым сечением риск placenta accreta составляет 3%, 11%, 40%, 61% и 67% для одного, двух, трех, четырех и пяти или больше кесаревых сечений соответственно [112]. В рамках национального исследования случай-контроль, использующего Систему акушерского наблюдения Великобритании, было установлено, что частота распространения placenta accreta spectrum увеличивается с 1,7 на 10 000 женщин в целом до 577 на 10 000 женщин с предшествующим кесаревым сечением и placenta praevia [113].

Уровень доказательств 2--

Другими дополнительными факторами риска являются возраст матери [110, 113, 117, 120] и ВРТ, в частности оплодотворение in vitro [113, 120, 122–125]. Поздний материнский возраст (35 лет и более) у женщин без предшествующего кесарева сечения увеличивает aOR на 1,30 (95% ДИ: 1,13–1,50) на каждые 1 год увеличения возраста [133].

Уровень доказательств 2+

Placenta accreta spectrum не является исключительно следствием кесарева сечения. Другие хирургические травмы целостности эндометрия матки и/или поверхностного миометрия, такие, как последовательные выскабливания матки, ручное удаление плаценты, послеродовой эндометрит или миомэктомия, были ассоциированы с placenta accreta при последующих беременностях [1,12,13]. В целом aOR для placenta accreta после предшествующей операции на матке составляет 3,40 (95% ДИ: 1,30–8,91) [113].

Уровень доказательств 3

Развитие placenta accreta spectrum также отмечалось у женщин без хирургической истории, но с патологией матки, такой, как бикорнуальная матка, аденомиоз, подслизистые миомы и миотоническая дистрофия [1, 12, 13].

Уровень доказательств 3

В последнее время наблюдается увеличение количества сообщений, описывающих имплантацию в шрамы от кесарева сечения, и свидетельств о том, что подобная беременность, диагностированная на ранней стадии, может развиться в аномально прилегающую или инвазивную плаценту во второй половине беременности [126–130]. Беременности на рубце после кесарева сечения можно диагностировать с использованием TVS со второго месяца гестации с использованием конкретных критериев ультразвука [129, 130]. В последнее десятилетие число зарегистрированных случаев беременности на рубце после кесарева сечения увеличилось из-за улучшения понимания состояния, широкого использования ультразвукового сканирования на раннем сроке беременности и увеличения числа предшествующих кесаревых сечений. Результат беременности на рубце после кесарева сечения зависят от окончательного количества плаценты, развивающейся внутри рубца, и глубины инвазии. Для установления взаимосвязи между беременностью на рубце после кесарева сечения в первом триместре и развитием инвазивной плацентации необходимы дополнительные данные.

7.2 Как можно предположить и диагностировать наличие placenta accreta spectrum антенатально?

Антенатальная диагностика placenta accreta spectrum имеет решающее значение при планировании ее лечения и, как было показано, снижает материнскую заболеваемость и смертность. [Новое 2018] D

Предшествовавшее кесарево сечение и наличие низколежащей плаценты по передней стенке или placenta praevia должны сигнализировать группе антенатальной помощи о более высоком риске placenta accreta spectrum. D

Уровень доказательств 4

Материнские осложнения при placenta accreta spectrum в основном являются результатом массивного кровотечения [5]. Средняя оценка кровопотери в когорте placenta accreta spectrum варьируется от 2000 до 7800 мл, а среднее число единиц переливаемой крови составляет 5 единиц [131]. Антенатальная диагностика placenta accreta spectrum уменьшает кровотечение и послеродовую материнскую заболеваемость [20,132–135].

Уровень доказательств 2+

Популяционные исследования показали, что placenta accreta spectrum остается недиагностированной до родов в половине [136] и до двух третей всех случаев [120]. А в

специализированных центрах примерно одна треть случаев placenta accreta spectrum не была диагностирована во время беременности [137].

Уровень доказательств 4

Для женщин с placenta accreta spectrum часто требуется мультидисциплинарное лечение в родильном отделении с доступом к интенсивной терапии как матери, так и новорожденного [21, 22, 135, 138]. Для организации такой помощи диагноз должен быть установлен антенатально.

7.2.1 Ультразвуковой скрининг и диагностика placenta accreta spectrum

Ультразвуковая визуализация является высокоточной, когда ее выполняет опытный оператор с опытом диагностики placenta accreta spectrum. [Новое 2018] C

Направляйте женщин с любыми ультразвуковыми подозрительными признаками, отражающими наличие placenta accreta spectrum, в специализированные подразделения с опытом визуализации. [Новое 2018] C

Женщины с историей предшествующих кесаревых сечений, у которых при рутинном сканировании аномалий плода диагностируют переднюю низкорасположенную плаценту или placenta praevia, должны быть специально обследованы на placenta accreta spectrum. [Новое 2018] D

Уровень доказательств 4

На протяжении многих лет сообщалось о многочисленных методах ультразвуковой визуализации, включая полутоновую визуализацию и цветовую допплеровскую визуализацию (CDI) и/или трехмерную допплеровскую сонографию [16, 17, 139–141]. В 2016 году Европейская рабочая группа по аномально инвазивной плаценте предложила стандартизированное описание ультразвуковых признаков (см. Приложение III), используемое для пренатальной диагностики placenta accreta spectrum [140], также Международная группа экспертов по инвазивной плаценте подготовила формализированный протокол для проведения ультразвукового обследования [141].

Уровень доказательств 2++

Систематический обзор и мета-анализ [23] ультразвуковых исследований, включающий 3707 беременностей, подверженных риску placenta accreta spectrum, показали, что общая эффективность ультразвука при выполнении квалифицированными операторами была очень хорошей, с чувствительностью 90,72% (95% ДИ: 87,2–93,6), специфичностью 96,94% (95% ДИ: 96,3–97,5) и диагностическим OR 98,59 (95% ДИ: 48,8–199,0). Среди различных ультразвуковых признаков аномалии в системе матка–мочевой пузырь имели наилучшую специфичность – 99,75% (95% ДИ: 99,5–99,9) для прогнозирования placenta accreta spectrum. У аномальной сосудистой сети на CDI была лучшая прогностическая точность с чувствительностью 90,74% (95% ДИ: 85,2–94,7), специфичностью 87,68% (95% ДИ: 84,6–90,4) и диагностическим OR 69,02 (95% ДИ: 22,8–208,9) [142].

Систематический обзор и мета-анализ 2017 года в проспективных исследованиях с использованием стандартизированных ультразвуковых признаков (см. Приложение III) показали, что у женщин с placenta praevia и предшествующим кесаревым сечением эффективность ультразвука для антенатального обнаружения placenta accreta spectrum еще выше: чувствительность 97,0% (95% ДИ: 93,0–99,0), специфичность 97,0% (95% ДИ: 97,0–98,0) и диагностическое OR 228,5 (95% ДИ: 67,2–776,9) [143]. Плацентарные лакуны, дающие специфическую картину при визуализации в оттенках серого, и увеличенная васкуляризация плацентарного слоя с большими питающими сосудами, входящими в лакуны, являются наиболее распространенными ультразвуковыми признаками, связанными с наличием placenta accreta spectrum [16, 17, 142, 143].

Определение глубины и латерального расширения плацентарной инвазии полезно для планирования индивидуального ухода за женщинами с диагнозом placenta accreta spectrum [16, 17, 144]. Ученые не обнаружили, что ультразвуковой признак или комбинация ультразвуковых признаков являются специфическими для определения глубины инвазии placenta accreta spectrum, чтобы обеспечить точный дифференциальный диагноз между адгезивной и инвазивной плацентацией [16]. Это может быть связано с широкой гетерогенностью в терминологии, используемой для описания видов placenta accreta spectrum, различиями в методах исследования. При этом большинство исследований не сообщают подробных данных о клиническом диагнозе при родах и / или на гистопатологическом исследовании, и во многих исследованиях были включены случаи задержки плаценты без признаков аномальной адгезии или инвазии ворсинок.

Уровень доказательств 4

Поскольку подавляющее большинство placenta accreta spectrum в настоящее время являются следствием низкой плацентации в рубце предшествовавшего кесарева сечения, TVS играет важную роль в ранней диагностике, контроле, дифференциальной диагностике между адгезивной и инвазивной плацентацией и лечении placenta accreta spectrum [143].

7.2.2 Какова роль магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике placenta accreta spectrum?

Клиницистам следует знать, что диагностическая ценность МРТ и ультразвуковой визуализации при обнаружении placenta accreta spectrum сопоставима при проведении обследования экспертами. [Новое 2018] C

МРТ может использоваться для дополнения ультразвуковой визуализации в оценке глубины инвазии и бокового расширения инвазии миометрия, особенно при задней плацентации и/или у женщин с данными УЗИ, указывающими на инвазию в параметрий. √

Уровень доказательств 2++

МРТ все чаще используется для пренатальной диагностики placenta accreta spectrum [145–149]. Основные признаки placenta accreta spectrum при МРТ включают аномальные выпуклости матки, темные внутриплацентарные полосы на Т2-визуализации, гетерогенную интенсивность сигнала в плаценте, дезорганизованную сосудистую систему плаценты и нарушения в маточно-плацентарной зоне. В систематическом обзоре было установлено, что большинство исследований имеют небольшой размер выборки, и поэтому чувствительность и специфичность МРТ при диагностировании placenta accreta spectrum варьируются в широких пределах между 75% и 100% и 65% и 100% соответственно [148].

Два систематических обзора и мета-анализа показали, что диагностическая ценность ультразвуковой визуализации и МРТ при обнаружении placenta accreta spectrum аналогична. Первый обзор [147] включал 13 исследований и сообщил о чувствительности 83% (95% ДИ: 77–88), специфичности 95% (95% ДИ: 93–96) и диагностическом OR 63,41 (95% ДИ: 29,04–138,48) для ультразвука по сравнению с чувствительностью 82% (95% ДИ: 72–90), специфичностью 88% (95% ДИ: 81–94) и диагностическим OR 22,95 (95% ДИ: 3,19–165,11) для МРТ. Во второй обзор (2014) [148] было включено 18 исследований и было установлено, что общая диагностическая точность МРТ имеет чувствительность 94,4% (95% ДИ: 86,0–97,9), специфичность 84,0% (95% ДИ: 76,0–89,8) и

диагностическое OR 89,0 (95% ДИ: 22,8–348,1). В последнем обзоре также было обнаружено, что МРТ обладает высокой прогностической точностью при оценке глубины и топографии плацентарной инвазии.

Уровень доказательств 4

Использование внутривенной инъекции гадолиния может повысить чувствительность и специфичность МРТ при диагностике инвазивных форм placenta accreta spectrum, но данные о влиянии на здоровье плода ограниченны [149]. Кроме того, опыт радиологов остается самостоятельным фактором для диагностической точности МРТ.

7.3 Где должен осуществляться уход и лечение женщин с placenta accreta spectrum?

√ Женщинами с диагнозом placenta accreta spectrum должна заниматься многопрофильная команда в специализированном центре с опытом диагностики и лечения инвазивной плацентации. [Новое 2018]

C Роды у женщин с диагнозом placenta accreta spectrum должна проводить в специализированном центре с возможностью немедленного доступа к донорской крови и препаратам крови, отделению интенсивной терапии взрослых и NICU многодисциплинарная команда с опытом по комплексной хирургии таза. [Новое 2018]

Уровень доказательств 4

Со времени выхода последней версии этого руководства появилось больше данных по лечению placenta accreta spectrum. В целом лечение женщин с placenta accreta следует проводить в зависимости от риска массивного материнского кровотечения и преждевременных родов. Placenta percreta может быть связана с пренатальными осложнениями с ранних сроков беременности, такими, как разрыв матки [150–152] и вовлечение мочевого пузыря в связанное с этим опасное для жизни кровотечение [153–155].

Экспертный обзор 2015 года предположил, что кесарево сечение женщин с высоким риском и/или диагностированной пренатально placenta accreta spectrum, в частности ее инвазивных форм, должна проводить в специализированном центре с возможностью немедленного доступа к донорской крови и препаратам крови, отделению интенсивной терапии взрослых и NICU многодисциплинарная команда с опытом по комплексной хирургии таза [135].

Уровень доказательств 2--

В ретроспективном когортном исследовании с обследованием 77 женщин с подозрением на placenta accreta было обнаружено, что женщины, которые рожали до запланированного срока, значительно чаще имели вагинальное кровотечение и гипертонус матки по сравнению с женщинами, у которых роды прошли в запланированные сроки [20]. Каждый эпизод антенатального вагинального кровотечения связан с повышенным риском незапланированных родов (aOR 3,8; 95% ДИ: 1,8–7,8), и риск увеличивается, когда они связаны с преждевременным разрывом мембран.

Уровень доказательств 4

Учитывая более высокую частоту placenta praevia в группе placenta accreta [143, 156], эти результаты, вероятно, будут влиять на перинатальные осложнения placenta praevia. Обзор поставщиков медицинских услуг в США и Канаде выявил самые разнообразные подходы практически к каждому аспекту ухода за пациентами с placenta accreta spectrum [157–160]. Аналогичным образом недавний онлайн-опрос, проведенный членами экспертной группы по перинатальному менеджменту placenta accreta spectrum для Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), обнаружил широкие различия в мировой практике [161].

Уровень доказательств 2--

Ретроспективные когортные исследования, проводимые в США, свидетельствуют о том, что женщины с placenta accreta spectrum, диагностированной в пренатальный период, и наблюдаемые специалистами многодисциплинарной команды реже требуют большого объема переливания крови и повторной операции в течение 7 дней после осложнений кровотечения по сравнению с женщинами, которым оказывалась стандартная акушерская помощь без специфического протокола [21, 213, 135, 138, 162, 163]. Женщины, госпитализированные на 34-й неделе беременности и родившие между 34 и 35 неделями беременности, которые находились под наблюдением мультидисциплинарных команд, имели значительно более низкую долю случаев экстренной хирургии, чем те, которые не наблюдались (23% против 64%; P=0,001), несмотря на аналогичный средний гестационный возраст при родах (34 (16–39) недели против 34 (19–40) недели соответственно; P=0,50) [21]. Кроме того, материнские исходы со временем улучшаются с увеличением опыта в рамках хорошо налаженной междисциплинарной группы, проводящей от двух до трех случаев в месяц [22]. Очень немногие из этих исследований предоставляют данные о дифференциальном клиническом диагнозе между аномально адгезивной и аномально инвазивной плацентой или подробное патологическое подтверждение глубины и латерального расширения миометрической инвазии.

7.4 В какие сроки следует планировать роды для женщин с placenta accreta spectrum?

√ При отсутствии факторов риска преждевременных родов у женщин с placenta accreta spectrum наилучший баланс между сроком беременности и риском незапланированных родов обеспечивают плановые роды в сроке от 35+0 до 36+6 недель беременности. [Новое 2018]

Уровень доказательств 4

Как и с placenta praevia, следует учитывать клинические факторы при определении сроков введения антенатальных кортикостероидов и оптимального срока беременности у женщин с placenta accreta [164, 165]. В настоящее время нет РКИ или контролируемых обсервационных исследований для обоснования оптимальных сроков родов для случаев с placenta accreta spectrum.

В случае предполагаемого спектра placenta accreta spectrum, где ожидаются значительная кровопотеря и гистерэктомия, предлагаются роды на сроке от 34 до 35 недель беременности, чтобы избежать экстренных родов, которые по-прежнему происходят примерно в 20% случаев даже при запланированных сроках [164, 166]. Анализ решений 2010 года поддерживает этот подход, основанный на возрастающей вероятности экстренных родов после 34 недель беременности [167].

Уровень доказательств 2+

Данные трех недавних ретроспективных когортных исследований, проведенных в рамках одного учреждения среди женщин с предшествующим кесаревым сечением и пренатально установленным диагнозом placenta accreta, показали, что при отсутствии факторов риска преждевременных родов безопасно планировать роды на 36-й неделе беременности. В первом исследовании приняли участие 103 женщины, родившие в период с 1982 по 2002 год, и было обнаружено, что средний возраст гестации при родах в случаях глубокой плацентарной инвазии (increta and percreta) составляет 33+5 недель гестации по сравнению с 35+2 неделями беременности в груп-

пе с поверхностной инвазией [168]. Во втором исследовании, включавшем 216 женщин, было установлено, что доля экстренных родов из-за кровотечения значительно уменьшалась с увеличением срока беременности [169]. Большинство женщин родили на 36-й неделе беременности или позднее, причем почти у 90% отсутствовали осложнения в виде кровотечения. В третьем исследовании, включавшем 84 женщины, которые достигли 34+0 недель беременности, с подозрением на placenta accreta, обнаружили, что пациентки, не имеющие факторов риска для преждевременных родов, мало подвержены риску незапланированных родов до 36-й недели беременности [170].

8. Планирование родов для женщин с placenta accreta spectrum

После установления диагноза спектра placenta accreta spectrum необходимо разработать план действий в чрезвычайных ситуациях в партнерстве с женщиной, включая использование институционального протокола для лечения материнского кровотечения. [Новое 2018] √

Уровень доказательств 2+

Из-за отсутствия РКИ или хорошо контролируемых обсервационных исследований оптимальное лечение placenta accreta spectrum остается неопределенным и определяется имеющимся опытом, глубиной и латеральным расширением плаценты, наличием связи с placenta praevia, данными МРТ, сопутствующими заболеваниями и, наконец, доступностью команды, ориентированной на таких пациентов. Основным риском, связанным с родами при диагнозе placenta accreta spectrum, является массивное кровотечение и связанные с ним осложнения, такие, как коагулопатия, множественная недостаточность органов и смерть. Многие женщины с placenta accreta spectrum требуют массивного переливания крови (8 единиц или более), а их средний показатель тромбоцитов является самым низким по сравнению с другими причинами массивного PPH [171, 172].

Уровень доказательств 4

Обзор 34 исследований, опубликованных в период между 1977 и 2012 годами, включающий в общем количестве 508 617 родов и 865 случаев подтвержденной placenta accreta, показал, что наиболее значимыми материнскими рисками, связанными с родами, являются потребность в послеродовом переливании из-за кровопотери и послеродовой гистерэктомии. Материнская смертность остается редкой, но значительно выше, чем в сопоставимой послеродовой группе контроля [122]. При переливании крови при placenta accreta spectrum необходимо руководствоваться национальным и / или институциональным протоколом для менеджмента PPH [87, 88].

8.1 Какие пункты следует включать в форму согласия на проведение кесарева сечения у женщин с подозрением на спектр рисков при placenta accreta spectrum?

Любая женщина, дающая согласие на кесарево сечение, должна понимать риски, связанные с кесаревым сечением в целом, и конкретные риски при placenta accreta spectrum в отношении массивного акушерского кровотечения, повышенного риска повреждения нижних мочевых путей, необходимости переливания крови и риска гистерэктомии. √

Также следует обсудить дополнительные возможные вмешательства в случае массивного кровотечения, в том числе аутологическое переливание крови и проведение интервенционной радиологии, где это возможно. [Новое 2018] D

Уровень доказательств 4

Любая женщина с подозрением на placenta accreta spectrum должна контактировать со старшим акушером в антенатальный период. Необходимо обсудить различные риски и варианты лечения и согласовать план, который должен быть четко отражен в форме согласия и медицинской документации. Это должно включать стандартное обсуждение процедуры кесарева сечения [83] и отдельный вопрос о предпочтительности консервативного лечения или прямой переход к гистерэктомии в ситуации, когда increta или percreta подтверждается в ходе операции.

Там, где это возможно, следует рассмотреть аутологическое переливание крови. Если женщина отказывается от переливания донорской крови, рекомендуется [88] ее перевод в подразделение с возможностью аутологического переливания.

8.2 Каких медицинских специалистов следует привлекать?

Роды у женщин с placenta accreta spectrum должна принимать многопрофильная команда, которая должна включать опытных анестезиологов, акушеров и гинекологов, обладающих соответствующим опытом и хирургическими навыками, если это показано. В экстренном случае должны быть задействованы самые опытные врачи. √

Уровень доказательств 4

Следуя предыдущей версии руководства, Национальное агентство по безопасности пациентов в сотрудничестве с RCOG и Королевским колледжем акушерок создали экспертную рабочую группу для разработки пакета помощи женщинам с placenta accreta [173]. Были согласованы шесть элементов правильного ухода. Затем пакет помощи был протестирован в шести учреждениях в течение 5-месячного экспериментального периода исследования, и было установлено, что он является достижимым и практичным. Клинические результаты контролировались и подтверждали высокую заболеваемость, связанную с этим диагнозом.

Шесть элементов, которые, как считается, обеспечивают хороший уход:

- Консультант-акушер планирует и непосредственно контролирует роды.
- Консультант-анестезиолог планирует и непосредственно контролирует анестезию при родах.
- Доступность донорской крови и ее препаратов.
- Междисциплинарное предоперационное планирование.
- Обсуждение и согласие на возможные методы лечения (такие, как гистерэктомия, оставление плаценты in situ, аутологическое переливание крови и интервенционная радиология).
- Локальная доступность места в реанимационном отделении с уходом второго уровня.

Уровень доказательств 2++

В докладе MBRRACE от 2015 года из конфиденциального расследования случаев материнской смерти в Великобритании было указано, что несмотря на увеличение числа женщин, которым грозит риск placenta accreta spectrum после предшествовавшего кесарева сечения, только одна смерть произошла у женщины, у которой была placenta praevia percreta и два предшествующие кесарева сечения в анамнезе [174]. Смерти от placenta accreta, обнаруженной при кесаревом сечении, не были зарегистрированы, это предполагает, что предыдущие рекомендации в отношении диагностики и подготовки для женщин с placenta praevia и предшествующим кесаревым сечением были соблюдены [175].

Уровень доказательств 2+

В ретроспективном когортном исследовании, посвященном одноцентровому обзору эффективности стандартизированного оперативного подхода в 2015 году в 98

случаях гистологически подтвержденной placenta accreta подтверждается польза присутствия гинекологического хирурга и онколога при родах и показано, что «вызов по необходимости» неприемлем для таких сложных случаев [176].

Уровень доказательств 4

Руководства Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG) подчеркивают, что для повышения безопасности пациентов важно, чтобы роды проводились опытной акушерской бригадой, включающей акушера-хирурга, с другими хирургическими специалистами, такими, как урологи, общие хирурги и гинекологические хирурги и онкологи, доступными при необходимости [165].

8.3. Какой тип анестезии наиболее подходит для родов?

Выбор анестезирующего метода для кесарева сечения у женщин с placenta accreta spectrum должен осуществляться анестезиологом совместно с женщиной до операции. √

Женщине следует сообщить, что хирургическая процедура может быть безопасно проведена с помощью региональной анестезии, но следует сообщить, что при необходимости может потребоваться переход на общую анестезию, и попросить дать согласие на это. [Новое 2018] D

Уровень доказательств 4

Было установлено, что как общие, так и региональные методы анестезии безопасны для хирургических процедур, необходимых для родов при placenta accreta spectrum; решение о том, какой тип техники использовать, следует принимать на индивидуальной основе [166].

В настоящее время отсутствуют доказательства преимуществ одного метода над другим, и никаких новых исследований со времени выхода предыдущей версии этого руководства не проводилось.

8.4 Оптимизация родов у женщин с placenta accreta spectrum

Уровень доказательств 4

Отсутствуют РКИ, сравнивающие различные хирургические подходы к placenta accreta spectrum, предполагаемой антенатально. Как консервативные, так и радикальные хирургические подходы могут быть связаны с высокой материнской заболеваемостью, хотя наличие опытной команды в специализированном центре значительно снижает риск [21, 22, 135, 138, 162, 163].

8.4.1 Какой хирургический подход следует использовать у женщин с placenta accreta spectrum?

Кесарево сечение с последующей гистерэктомией вместе с плацентой, оставленной in situ, предпочтительнее попытки отделить ее от стенки матки. C

Когда место placenta accreta ограничено по глубине и площади поверхности и вся зона плацентарной имплантации доступна и визуализируется (то есть полностью передняя, задняя стенка или дно матки), может быть целесообразной операция по сохранению матки, включая частичную резекцию миометрия. [Новое 2018] √

Сохранение матки хирургическими методами должно предприниматься только хирургами, работающими в группах с соответствующим опытом лечения таких случаев и после соответствующего консультирования относительно рисков и осознанного согласия пациента. [Новое 2018] D

В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать рутинное использование стентирования мочеточников при placenta accreta spectrum. Использование стентов может играть свою роль, когда в мочевой пузырь проникает плацентарная ткань (см. Раздел 8.4.2). [Новое 2018] C

Уровень доказательств 4

Выбор хирургической техники будет зависеть от положения плаценты, глубины инвазии и площади placenta accreta spectrum по результатам ультразвукового исследования и / или МРТ до родов, визуальной оценки матки во время операции и клинических симптомов, то есть наличия или отсутствия кровотечения [5].

ACOG рекомендует планировать досрочное кесарево сечение с последующей гистерэктомией и плацентой in situ, поскольку удаление placenta accreta spectrum связано со значительной кровопотерей [165]. В случаях серьезных подозрений на врастание при кесаревом сечении большинство членов Американского общества по материнской и эмбриональной медицине (SMFM) и группа экспертов FIGO рекомендуют приступать к гистерэктомии [157–161].

Уровень доказательств 2++

Аналогичным образом, в систематическом обзоре и метаанализе 2017 года по диагностике и исходам placenta accreta в 208 из 232 (89,7%) случаев была выполнена плановая или экстренная гистерэктомия после кесарева сечения [143].

Уровень доказательств 2++

Ретроспективное исследование 57 случаев подозрения на placenta accreta продемонстрировало значительное снижение кратковременной заболеваемости, если плацента оставлена in situ, а гистерэктомия проводится элективно по сравнению с попыткой сначала удалить плаценту [177]. Попытка удаления плаценты может привести к увеличению риска при гистерэктомии до 100%, что подтверждают и другие авторы [177, 178].

Уровень доказательств 2+

В исследовании случай-контроль с участием 49 женщин, нуждающихся в гистерэктомии во время родов из-за массивного кровотечения, в том числе 20 женщин с placenta accreta, установлено, что использование устройства для блокирования сосудов во время операции уменьшает предполагаемую потерю крови, необходимость массивных переливаний крови и не увеличивает времени операции или показателя осложнений [179].

Уровень доказательств 2++

В систематическом обзоре было обнаружено, что операция по сохранению матки приводит к вторичной гистерэктомии у 24/77 женщин (31%), материнской смертности – у 2/55 женщин (4%), последующей менструации – у 28/34 женщин (82%) и последующей беременности – у 19/26 женщин (73%) [180]. Более поздний систематический обзор показал, что операция по сохранению матки связана с успешным показателем у 48/76 женщин (63,2%), вторичной гистерэктомией – у 23/76 женщин (30,0%), материнской смертностью – у 2/54 женщин (3,7%), последующими менструациями – у 20/37 женщин (81,1%) и последующей беременностью – у 21/27 женщин (77,8%).

Уровень доказательств 3

Небольшое когортное исследование показало, что введение процедуры Triple-P (периоперационная локализация плаценты, деваскуляризация таза и неотделение плаценты), связанное с родами через поперечный разрез матки над верхней границей плаценты, удаление миометрия и реконструкция маточной стенки снижают частоту гистерэктомии, PPH и продолжительность пребывания в больнице у женщин с

placenta accreta [182]. Частота послеоперационных осложнений процедуры Triple-P зависит от сопутствующих заболеваний и, в частности, положения плаценты и глубины инвазивности [183].

Малые серии случаев также сообщали об успешном применении компрессионных швов и использовании шейки матки в качестве естественной тампонады путем ее поворота в полость матки и ушивания передних и / или задних губ шейки матки к передней и / или задней стенкам нижнего сегмента матки [184–187].

Уровень доказательств 2++

Систематический обзор хирургических методов, используемых после рождения при placenta accreta, показал, что использование метотрексата (МТХ) и хирургическое вмешательство, сохраняющее матку, связаны с 16% вероятностью непреднамеренного повреждения мочевых путей, а не с 57%, как при стандартной гистерэктомии, и что использование стентов мочеточника уменьшает риск урологических травм [188].

Уровень доказательств 4

Не проведены РКИ по использованию стентов мочеточника в спектре placenta accreta spectrum. Стенты мочеточника или катетеры чаще всего используются до операции в США, где около 26% членов как SMFM [158], так и ACOG [160] используют их при менеджменте подозрения на аномально инвазивную плаценту.

8.4.2 Какой хирургический подход следует использовать у женщин с placenta percreta?

Имеются ограниченные доказательства в пользу операции по сохранению матки в случае placenta percreta, и женщины должны быть проинформированы о высоком риске родовых и послеродовых осложнений, включая необходимость вторичной гистерэктомии. [Новое 2018] D

Были описаны следующие четыре подхода [136, 158–160, 164, 166, 189].

1. Первичная гистерэктомия после родов без попыток отделить плаценту.

2. Извлечение плода с избеганием плаценты, ушивание разреза, оставляя плаценту in situ (см. Раздел 8.5).

3. Извлечение плода без нарушения плаценты с последующим частичным удалением стенки матки (места плацентарной имплантации) и восстановлением стенки матки.

4. Извлечение плода без нарушения плаценты, оставляя ее in situ, после чего следует плановая вторичная гистерэктомия через 3–7 дней после первичной процедуры.

Хорошо контролируемые обсервационные исследования на эту тема отсутствуют, и поэтому не может быть дано никаких твердых рекомендаций.

Уровень доказательств 4

Женщины с placenta percreta чаще требуют переливания крови и интенсивной терапии, чем женщины с placenta accreta или increta [189]. Повышается также частота урологических осложнений, включая цистотомию и травмы мочеточников [190].

Когда мочевой пузырь затронут имплементацией плацентарной ткани, рекомендуется предоперационная цистоскопия и установление стентов в мочеточники [160, 191]. Запланированная цистотомия может предотвратить обширное повреждение мышц и кровотечение при попытке диссекции [191].

Заполнение мочевого пузыря для идентификации места инвазии, вскрытие мочевого пузыря для определения ткани placenta percreta и удаление вовлеченной области мочевого пузыря также рекомендовалось различными авторами [160, 164, 192].

Уровень доказательств 3

Операция по сохранению матки возможна при placenta percreta, как показано в когортном исследовании с участием 71 женщины. Было установлено, что мультидисциплинарный поэтапный хирургический подход, включая двустороннее лигирование переднего отдела подвздошных артерий перед удалением плаценты, успешно контролирует кровотечение и сохраняет матку женщины примерно в 90% случаев. Причем в 14% случаев осложнений, касающихся мочевых путей, большинство из которых могут быть выявлены и восстановлены при операции [193].

Уровень доказательств 4

Обзор 119 случаев placenta percreta, опубликованных в международной литературе, показал, что консервативное лечение с плацентой, оставленной in situ, связано с серьезными долгосрочными осложнениями в виде кровотечения и инфекций, включая 58% риск вторичной гистерэктомии в течение 9 месяцев после родов. Локальная резекция, по-видимому, связана с меньшим количеством осложнений в течение 24 часов после операции по сравнению с гистерэктомией или оставлением плаценты in situ. Однако выбор менее тяжелых случаев для резекции может частично объяснить более низкую частоту осложнений при этом подходе [194].

8.5 Консервативное лечение (плацента, оставленная in situ)

Селективная гистерэктомия может быть неприемлемой для женщин, желающих сохранить матку, или считается неуместной хирургической бригадой. В таких случаях следует рассматривать вариант оставления плаценты in situ. [Новое 2018] D

Когда плацента остается in situ, необходимо организовать местные мероприятия, чтобы обеспечить регулярный осмотр, ультразвуковое обследование и доступ к неотложной помощи, если у женщины возникнут осложнения, такие, как кровотечение или инфекция. [Новое 2018] D

МТХ-адъювантная терапия не должна использоваться при консервативном лечении, поскольку ее польза не доказана и у нее имеются значительные побочные эффекты. [Новое 2018] C

Уровень доказательств 4

Консервативное лечение placenta accreta spectrum, в том числе в случаях плаценты increta или percreta, является вариантом для женщин, которые хотят сохранить фертильность. Тем не менее это не рекомендуется женщинам с массивным кровотечением, так как маловероятно, что оно будет успешно локализовано, что соответственно повышает риск отсрочки окончательного лечения и увеличения заболеваемости [5].

Уровень доказательств 2+

В ретроспективном многоцентровом исследовании было обследовано 167 женщин с placenta accreta, которые лечились консервативно в центрах медицинских университетов во Франции в период с 1993 по 2007 год. Консервативное выжидательное лечение с частью плаценты, оставленной in situ, было успешным в 131 из 167 случаев (78,4%; 95% ДИ: 71,4–84,4) [195]. Одна женщина умерла от миелосупрессии и нефротоксичности, связанной с введением МТХ через пуповину. Спонтанная резорбция плаценты произошла в 87 из 116 случаев (75,0%; 95% ДИ: 66,1–82,6) со средней задержкой 13,5 недели (диапазон 4–60 недель) [195].

Уровень доказательств 4

Женщину следует предупреждать о рисках возникновения хронического кровотечения, сепсиса, септического шока,

перитонита, некроза матки, фистулы, повреждения соседних органов, острого отека легких, острой почечной недостаточности, тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии [195]. Профилактический прием антибиотиков может быть полезен в ранний послеродовой период для снижения риска инфекционных осложнений [196].

Уровень доказательств 3

В серии наблюдений за 24 женщинами с placenta accreta spectrum, оставленной in situ после родов и лечившихся МТХ, сообщено о рождении плаценты в 33,3% случаев (спонтанно – в 55% и в 45% – после дилатации и хирургического извлечения) [197]. При этом контрольная группа женщин, которые не получали МТХ, отсутствовала, поэтому неизвестно, была ли МТХ клинически полезной. Одна женщина страдала от повреждения печени, и риск этой терапии должен быть хорошо взвешен с неочевидной пользой.

Схема наблюдения за консервативным лечением при вросшей плаценте не изучалась в РКИ и не стратифицирована в соответствии с глубиной и площадью инвазии в миометрий. Некоторые авторы сообщили о случаях, когда сохранившиеся ткани хориона были удалены после консервативного лечения с использованием гистероскопической резекции [198, 199] или высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука [200]. В редких случаях может развиться диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, требующая вторичной гистерэктомии [201].

8.6 В каких случаях показана интервенционная радиология?

Необходимо провести дополнительные исследования для определения безопасности и эффективности интервенционной радиологии, прежде чем этот метод может быть рекомендован при рутинном менеджменте placenta accreta spectrum. [Новое 2018] D

Женщин с диагнозом приращения плаценты, которые отказываются от переливания донорской крови, следует госпитализировать в учреждения с интервенционной радиологической службой. D

Уровень доказательств 3

Со времени публикации последней версии этого руководства было проведено несколько когортных исследований, в которых описывалось использование интервенционной радиологии в хирургическом и консервативном лечении placenta accreta с переменным успехом. Основная цель этой процедуры – снизить риск интраоперационного кровотечения во время кесарева сечения при беременности с диагностированным антенатально приращением плаценты. Были предложены различные комбинации, включая внутриоперационную эмболизацию внутренней подвздошной артерии и/или послеоперационную эмболизацию маточной артерии [202, 203] и внутренней подвздошной артерии [204–207] или абдоминальную окклюзию [208–212]. Последний метод все чаще используется в Китае. Однако методология этих исследований очень разнородна, и нет данных о диагнозе и степени инвазии, а также переменных факторов, таких, как положение плаценты и количество предшествовавших кесаревых сечений. Также были опубликованы небольшие когортные исследования по использованию пережимания [213, 214] и хирургического лигирования артерии [215].

Уровень доказательств 2--

В одноцентровом когортном исследовании, посвященном наблюдению за 45 случаями placenta accreta, описывается использование профилактической балонной окклюзии нижней абдоминальной аорты и обнаружено снижение потребности в переливании крови [209]. Один из случаев осложнялся артериальным тромбозом нижних конечностей, а другой – ишемическим повреждением бедренного нерва. Сравнительное исследование окклюзии брюшной аорты и окклюзии внутренней подвздошной артерии показало, что окклюзия брюшной аорты привела к лучшим клиническим исходам с меньшей потерей крови, переливанием крови, временем введения баллона, временем флюороскопии и дозой излучения, полученной плодом [212].

Уровень доказательств 2++

В систематическом обзоре сообщалось о показателях успеха у 159/177 (89,8%) женщин при эмболизации артерий, при этом вторичная гистерэктомия потребовалась в 20/177 (11,3%) случаях и с последующими менструациями в 74/85 (87,1%). А 3/10 (30%) женщин впоследствии забеременели. Артериальная баллонная окклюзия ассоциировались с вероятностью успеха в 33/42 (78,6%) и необходимостью вторичной гистерэктомии в 8/42 (19%) случаях.

Уровень доказательств 3

Значение профилактического размещения баллонных катетеров в подвздошных артериях в случаях placenta accreta является спорным. Это происходит главным образом из-за более высоких рисков осложнений, чем эмболизация, включая тромбоз подвздошной артерии или ее разрыв, и ишемического повреждение нервов [216–219].

Уровень доказательств 1+

В 2015 году была опубликовано небольшое РКИ с участием женщин с предродовой диагностикой placenta accreta [220]. Женщины были рандомизированы либо на предоперационную профилактическую баллонную окклюзию (n=13), либо на контрольную группу (n=14). Не было обнаружено различий в отношении числа женщин с потерей крови более 2500 мл, количества переливаемых продуктов плазмы, продолжительности операции, осложнений во время родов и длительности госпитализации. Обратимые побочные эффекты, связанные с введением профилактического баллонного катетера, отмечались в 2/13 (15,4%) случаях.

8.7 Какое лечение оптимально для женщин с недиагностированной или неожиданно обнаруженной при родах placenta accreta spectrum?

Если во время планового кесарева сечения, где и мать и ребенок стабильны, при открытии живота обнаруживается присутствие плаценты percreta, кесарево сечение должно быть отложено до тех пор, пока соответствующий персонал и ресурсы не будут собраны и доступны, включая необходимую кровь и ее препараты. Это может включать закрытие материнского живота и срочную передачу в специализированную клинику для родов. [Новое 2018] D

В случае непредвиденного обнаружения placenta accreta spectrum, диагностированной после рождения ребенка, плаценту следует оставить in situ и выполнить экстренную гистерэктомию. [Новое 2018] D

Уровень доказательств 4

Если плацента не отделяется обычными средствами, что оставляя ее in situ и зашивая или оставляя ее in situ и закрывая матку и переходя к гистерэктомии, вероятно, можно иметь меньшую кровопотерю, чем при попытке ее отделить. Попытки удалить placenta accreta при кесаревом сечении могут привести к массивному кровотечению, высокой материнской заболеваемости и возможной материнской смерти. Эти риски особенно высоки, когда кесарево сечение проводят в месте, где нет экстренного доступа к банкам крови и опыта в лечении placenta accreta [20, 21, 122, 135].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jauniaux E, Jurkovic D. Placenta accreta: pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. Placenta 2012;33:244–51.
2. Solheim KN, Esakoff TF, Little SE, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The effect of cesarean delivery rates on the future incidence of placenta previa, placenta accreta, and maternal mortality. J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24:1341–6.
3. Bowman ZS, Eller AG, Bardsley TR, Greene T, Varner MW, Silver RM. Risk factors for placenta accreta: a large prospective cohort. Am J Perinatol 2014;31:799–804.
4. Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC. Using ultrasound in the clinical management of placental implantation abnormalities. Am J Obstet Gynecol 2015;213:S70–7.
5. Silver RM. Abnormal placentation: Placenta previa, vasa previa and placenta accreta. Obstet Gynecol 2015;126:654–68.
6. Jauniaux E, Campbell S. Ultrasonographic assessment of placental abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1990;163:1650–8.
7. Ballas S, Gitstein S, Jaffa AJ, Peyser MR. Midtrimester placenta previa: normal or pathologic finding. Obstet Gynecol 1979;54:12–4.
8. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR; Fetal Imaging Workshop Invited Participants. Fetal imaging: Executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging Workshop. J Ultrasound Med 2014;33:745–57.
9. Vahanian SA, Lavery JA, Ananth CV, Vintzileos A. Placental implantation abnormalities and risk of preterm delivery: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2015;213:S78–90.
10. Ruiter L, Eschbach SJ, Burgers M, Rengerink KO, van Pampus MG, Goes BY, et al. Predictors for emergency cesarean delivery in women with placenta previa. Am J Perinatol 2016;33:1407–14.
11. Irving C, Hertig AT. A study of placenta accreta. Surg Gynec Obst 1937;64:178–200.
12. Luke RK, Sharpe JW, Greene RR. Placenta accreta: the adherent or invasive placenta. Am J Obstet Gynecol 1966;95:660–8.
13. Fox H, Sebire NJ, editors. Pathology of the Placenta. 3rd edition. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2007.
14. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN, editors. Pathology of the Human Placenta. 6th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2012.
15. Zosmer N, Jauniaux E, Bunce C, Panaiotova J, Shaikh H, Nicholaides KH. Interobserver agreement on standardized ultrasound and histopathologic signs for the prenatal diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. Int J Gynaecol Obstet 2018;140:326–31.
16. Jauniaux E, Collins SL, Jurkovic D, Burton GJ. Accreta placentation: a systematic review of prenatal ultrasound imaging and grading of villous invasiveness. Am J Obstet Gynecol 2016;215:712–21.
17. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. Am J Obstet Gynecol 2018;218:75–87.
18. Collins SL, Chantraine F, Morgan TK, Jauniaux E. Abnormally adherent and invasive placenta: a spectrum disorder in need of a name. Ultrasound Obstet Gynecol 2018;51:165–6.
19. O'Brien JM, Barton JR, Donaldson ES. The management of placenta percreta: conservative and operative strategies. Am J Obstet Gynecol 1996;175:1632–8.
20. Bowman ZS, Manuck TA, Eller AG, Simons M, Silver RM. Risk factors for unscheduled delivery in patients with placenta accreta. Am J Obstet Gynecol 2014;210:241.e1–6.
21. Shamshirsaz AA, Fox KA, Salmanian B, Diaz-Arrastia CR, Lee W, Baker BW, et al. Maternal morbidity in patients with morbidly adherent placenta treated with and without a standardized multidisciplinary approach. Am J Obstet Gynecol 2015;212:218.e1-9
22. Shamshirsaz AA, Fox KA, Erfani H, Clark SL, Salmanian B, Baker BW, et al. Multidisciplinary team learning in the management of the morbidly adherent placenta: outcome improvements over time. Am J Obstet Gynecol 2017;216:612.e1–e5.
23. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. The association of placenta previa with history of cesarean delivery and abortion: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 1997;177:1071–8.
24. Marshall NE, Fu R, Guise JM. Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: a systematic review. Am J Obstet Gynecol 2011;205:262.e1–8.
25. Klar M, Michels KB. Cesarean section and placental disorders in subsequent pregnancies–a meta-analysis. J Perinat Med 2014;42:571–83.
26. Getahun D, Oyelese Y, Salihu HM, Ananth CV. Previous cesarean delivery and risks of placenta previa and placental abruption. Obstet Gynecol 2006;107:771–8.
27. Downes KL, Hinkle SN, Sjaarda LA, Albert PS, Grantz KL. Previous prelabor or intrapartum cesarean delivery and risk of placenta previa. Am J Obstet Gynecol 2015;212:669.e1–6.
28. Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Placenta praevia in singleton and twin births in the United States, 1989 through 1998: a comparison of risk factor profiles and associated conditions. Am J Obstet Gynecol 2003;188:275–81.
29. Weis MA, Harper LM, Roehl KA, Odibo AO, Cahill AG. Natural history of placenta previa in twins. Obstet Gynecol 2012;120: 753–8.
30. Grady R, Alavi N, Vale R, Khandwala M, McDonald SD. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2012;97:324–31.
31. Korosec S, Ban Frangez H, Verdenik I, Kladnik U, Kotar V, Virant-Klun I, et al. Singleton pregnancy outcomes after in vitro fertilization with fresh or frozen-thawed embryo transfer and incidence of placenta praevia. Biomed Res Int 2014;2014:431797.
32. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta- analysis of cohort studies. Fertil Steril 2016;105:73–85.e1–6.
33. Karami M, Jenabi E, Fereidooni B. The association of placenta previa and associated reproductive techniques: a meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med 2017;284:47–51.
34. Shobeiri F, Jenabi E. Smoking and placenta previa: a meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med 2017;30:2985–90.
35. Rosenberg T, Pariente G, Sergienko R, Wiznitzer A, Sheiner E. Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa. Arch Gynecol Obstet 2011;284:47–51.
36. National Institute of Health and Care Excellence. Antenatal Care for Uncomplicated Pregnancies. Clinical Guideline 62. Manhester: NICE; 2017.
37. UK National Screening Committee. Screening for Vasa Praevia in the Second Trimester of Pregnancy. External Review Against Programme Appraisal Criteria for the UK National Screening Committee (UK NSC). London: UK NSC; 2017.
38. Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, Santos-Ramos R, Twickler DM. Persistence of placenta previa according to gestational age at ultrasound detection. Obstet Gynecol 2002;99:692–7.
39. Cho JY, Lee YH, Moon MH, Lee JH. Difference in migration of placenta according to the location and type of placenta previa. J Clin Ultrasound 2008;36:79–84.
40. Eichelberger KY, Haeri S, Kessler DC, Swartz A, Herring A, Wolfe HM. Placenta previa in the second trimester: sonographic and clinical factors associated with its resolution. Am J Perinatol 2011;28:735–9.
41. Copland JA, Craw SM, Herbison P. Low-lying placenta: who should be recalled for a follow-up scan? J Med Imaging Radiat Oncol 2012;56:158–62.
42. Robinson AJ, Muller PR, Allan R, Ross R, Baghurst PA, Keirse MJ. Precise mid-trimester placenta localisation: does it predict adverse outcomes? Aust N Z J Obstet Gynaecol 2012;52:156–60.
43. Lal AK, Nyholm J, Wax J, Rose CH, Watson WJ. Resolution of complete placenta previa: does prior cesarean delivery matter? J Ultrasound Med 2012;31:577–80.
44. Kapoor S, Thomas JT, Petersen SG, Gardener GJ. Is the third trimester repeat ultrasound scan for placental localisation needed if the placenta is low lying but clear of the os at the mid- trimester morphology scan? Aust N Z J Obstet Gynaecol 2014;54:428–32.
45. Quant HS, Friedman AM, Wang E, Parry S, Schwartz N. Transabdominal ultrasonography as a screening test for second- trimester placenta previa. Obstet Gynecol 2014;123:628–33.
46. Heller HT, Mullen KM, Gordon RW, Reiss RE, Benson CB. Outcomes of pregnancies with a low-lying placenta diagnosed on second-trimester sonography. J Ultrasound Med 2014;33:691–6.
47. Kohari KS, Roman AS, Fox NS, Feinberg J, Saltzman DH, Klauser CK, et al. Persistence of placenta previa in twin gestations based on gestational age at sonographic detection. J Ultrasound Med 2012;31:985–9.
48. Sherman SJ, Carlson DE, Platt LD, Medearis AL. Transvaginal ultrasound: does it help in the diagnosis of placenta previa? Ultrasound Obstet Gynecol 1992;2:256–60.
49. Mustaf aSA,BrizotML,CarvalhoMH, WatanabeL,KahhaleS, Zugaib M. Transvaginal ultrasonography in predicting placenta previa at delivery: a longitudinal study. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;20:356–9.
50. Becker RH, Vonk R, Mende BC, Ragosch V, Entezami M. The relevance of placental location at 20-23 gestational weeks for prediction of placenta previa at delivery: evaluation of 8650 cases. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;17:496–501.
51. Oppenheimer L, Holmes P, Simpson N, Dabrowski A. Diagnosis of low-lying placenta: can migration in the third trimester predict outcome? Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:100–2.
52. Taipale P, Hiilesmaa V, Ylo€stalo P. Transvaginal ultrasonography at 18-23 weeks in predicting placenta praevia at delivery. Ultrasound Obstet Gynecol 1998;12:422–5.
53. Lauria MR, Smith RS, Treadwell MC, Comstock CH, Kirk JS, Lee W, etal. The use of second-trimester transvaginal sonography to predict placenta previa. Ultrasound Obstet Gynecol 1996;8:337–40.

54. Smith RS, Lauria MR, Comstock CH, Treadwell MC, Kirk JS, Lee W, et al. Transvaginal ultrasonography for all placentas that appear to be low-lying or over the internal cervical os. Ultrasound Obstet Gynecol 1997;9:22–4.
55. Leerentveld RA, Gilberts EC, Arnold MJ, Wladimiroff JW. Accuracy and safety of transvaginal sonographic placental localization. Obstet Gynecol 1990;76:759–62.
56. Conde-Agudelo A, Romero R. Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2015;213:789–801.
57. Ghi T, Contro E, Martina T, Piva M, Morandi R, Orsini LF, et al. Cervical length and risk of antepartum bleeding in women with complete placenta previa. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;33:209–12.
58. Zaitoun MM, El Behery MM, Abd El Hameed AA, Soliman BS. Does cervical length and the lower placental edge thickness measurement correlates with clinical outcome in cases of complete placenta previa? Arch Gynecol Obstet 2011;284:867–73.
59. Mimura T, Hasegawa J, Nakamura M, Matsuoka R, Ichizuka K, Sekizawa A, et al. Correlation between the cervical length and the amount of bleeding during cesarean section in placenta previa. J Obstet Gynaecol Res 2011;37:830–5.
60. Sekiguchi A, Nakai A, Okuda N, Inde Y, Takeshita T. Consecutive cervical length measurements as a predictor of preterm cesarean section in complete placenta previa. J Clin Ultrasound 2015;43:17–22.
61. Neilson JP. Interventions for suspected placenta praevia. Cochrane Database Syst Rev 2003;(2):CD001998.
62. Wing DA, Paul RH, Millar LK. Management of the symptomatic placenta previa: a randomized, controlled trial of inpatient versus outpatient expectant management. Am J Obstet Gynecol 1996;175:806–11.
63. Pivano A, Alessandrini M, Desbriere R, Agostini A, Opinel P, d'Ercole C, et al. A score to predict the risk of emergency caesarean delivery in women with antepartum bleeding and placenta praevia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015;195: 173–6.
64. Lal AK, Hibbard JU. Placenta previa: an outcome-based cohort study in a contemporary obstetric population. Arch Gynecol Obstet 2015;292:299–305.
65. Nørgaard LN, Pinborg A, Lidegaard Ø, Bergholt T. A Danish national cohort study on neonatal outcome in singleton pregnancies with placenta previa. Acta Obstet Gynecol Scand 2012;91:546–51.
66. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2017;3: CD004454.
67. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al.; NICHD Maternal–Fetal Medicine Units Network. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. N Engl J Med 2016;374:1311–20.
68. Zlatnik MG, Little SE, Kohli P, Kaimal AJ, Stotland NE, Caughey AB. When should women with placenta previa be delivered? A decision analysis. J Reprod Med 2010;55:373–81.
69. Bose DA, Assel BG, Hill JB, Chauhan SP. Maintenance tocolytics for preterm symptomatic placenta previa: a review. Am J Perinatol 2011;28:45–50.
70. Verspyck E, de Vienne C, Muszynski C, Bubenheim M, Chanavaz-Lacheray I, Dreyfus M, et al. Maintenance nifedipine therapy for preterm symptomatic placenta previa: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. PLoS One 2017;23:e0173717.
71. American College of Obstetricians and Gynaecologists. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. Obstet Gynecol 2013;121:908–10.
72. Spong CY, Mercer BM. D'alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. Obstet Gynecol 2011;118:323–33.
73. Zlatnik MG, Cheng YW, Norton ME, Thiet MP, Caughey AB. Placenta previa and the risk of preterm delivery. J Matern Fetal Neonatal Med 2007;20:719–23.
74. Balayla J, Wo BL, B edard MJ. A late-preterm, early-term stratified analysis of neonatal outcomes by gestational age in placenta previa: defining the optimal timing for delivery. J Matern Fetal Neonatal Med 2015;28:1756–61.
75. Bhide A, Prefumo F, Moore J, Hollis B, Thilaganathan B. Placental edge to internal os distance in the late third trimester and mode of delivery in placenta praevia. BJOG 2003;110:860–4.
76. Ghourab S. Third-trimester transvaginal ultrasonography in placenta previa: does the shape of the lower placental edge predict clinical outcome? Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18: 103–8.
77. Saitoh M, Ishihara K, Sekiya T, Araki T. Anticipation of uterine bleeding in placenta previa based on vaginal sonographic evaluation. Gynecol Obstet Invest 2002;54:37–42.
78. Taga A, Sato Y, Sakae C, Satake Y, Emoto I, Maruyama S, et al. Planned vaginal delivery versus planned cesarean delivery in cases of low-lying placenta. J Matern Fetal Neonatal Med 2017;30:618–22.
79. Vergani P, Ornaghi S, Pozzi I, Beretta P, Russo FM, Follesa I, et al. Placenta previa: distance to internal os and mode of delivery. Am J Obstet Gynecol 2009;201:266.e1–5.
80. Nakamura M, Hasegawa J, Matsuaka R, Mimura T, Ichizuka K, Sekizawa A, et al. Amount of hemorrhage during vaginal delivery correlates with length from placental edge to external os incases with low-lying placenta whose length between placental edge and internal os was 1-2 cm. J Obstet Gynaecol Res 2012;38:1041–5.
81. Al Wadi K, Schneider C, Burym C, Reid G, Hunt J, Menticoglou S. Evaluating the safety of labour in women with a placental edge 11 to 20 mm from the internal cervical Os. J Obstet Gynaecol Can 2014;36:674–7.
82. Wortman AC, Twickler DM, McIntire DD, Dashe JS. Bleeding complications in pregnancies with low-lying placenta. J Matern Fetal Neonatal Med 2016;29:1367–71.
83. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Caesarean Section. Consent Advice No. 7. London: RCOG; 2009.
84. Thomas J, Paranjothy S, editors. The National Sentinel Caesarean Section Audit Report. London: RCOG Press; 2001.
85. Baba Y, Matsubara S, Ohkuchi A, Usui R, Kuwata T, Suzuki H, et al. Anterior placentation as a risk factor for massive hemorrhage during cesarean section in patients with placenta previa. J Obstet Gynaecol Res 2014;40:1243–8.
86. Gibbins KJ, Einerson BD, Varner MW, Silver RM. Placenta previa and maternal haemorrhagic morbidity. J Matern Fetal Neonatal Med 2018;31:494–9.
87. Mavrides E, Allard S, Chandraharan E, Collins P, Green L, Hunt BJ, et al. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. BJOG 2016;124:e106–49.
88. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Blood Transfusions in Obstetrics. Green-top Guideline No. 47. London: RCOG; 2015.
89. Madsen K, Grønbeck L, Rifbjerg Larsen C, Østergaard J, Bergholt T, Langhoff-Roos J, et al. Educational strategies in performing cesarean section. Acta Obstet Gynecol Scand 2013;92:256–63.
90. Pelosi MA, Apuzzio J, Fricchione D, Gowda W. The "intra- abdominal version technique" for delivery of transverse lie by low- segment caesarean section. Am J Obstet Gynecol 1979;135:1009–11.
91. Hong JY, Jee YS, Yoon HJ, Kim SM. Comparison of general and epidural anesthesia in elective cesarean section for placenta pevia totalis: maternal hemodynamics, blood loss and neonatal outcome. Int J Obstet Anesth 2003;12:12–6.
92. Butwick AJ, Carvalho B, El-Sayed YY. Risk factors for obstetric morbidity in patients with uterine atony undergoing caesarean delivery. Br J Anaesth 2014;113:661–8.
93. Goucher H, Wong CA, Patel SK, Toledo P. Cell salvage in obstetrics. Anesth Analg 2015;121:465–8.
94. Morikawa M, Kuramoto A, Nakayama M, Oguchi H, Hasegawa M, Funakoshi T, et al. Intraoperative red cell salvage during obstetric surgery in 50 Japanese women. Int J Gynaecol Obstet 2015;128:256–9.
95. Verspyck E, Douysset X, Roman H, Marret S, Marpeau L. Transecting versus avoiding incision of the anterior placenta previa during cesarean delivery. Int J Gynaecol Obstet 2015;128:44–7.
96. Zou L, Zhong S, Zhao Y, Zhu J, Chen L. Evaluation of "J"-shaped uterine incision during caesarean section in patients with placenta previa: a retrospective study. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2010;30:212–6.
97. Kumru P, Demirci O, Erdogdu E, Arısoy R, Ertekin AA, Tugrul S, et al. The Bakri balloon for the management of postpartum hemorrhage in cases with placenta previa. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013;167:167–70.
98. Beckmann MM, Chaplin J. Bakri balloon during cesarean delivery for placenta previa. Int J Gynaecol Obstet 2014;124:118–22.
99. Cho HY, Park YW, Kim YH, Jung I, Kwon JY. Efficacy of intrauterine Bakri balloon tamponade in cesarean section for placenta previa patients. PLoS One 2015;10:e0134282.
100. Maher MA, Abdelaziz A. Comparison between two management protocols for postpartum hemorrhage during cesarean section in placenta previa: Balloon protocol versus non-balloon protocol. J Obstet Gynaecol Res 2017;43:447–55.
101. Soyama H, Miyamoto M, Sasa H, Ishibashi H, Yoshida M, Nakatsuka M, et al. Effect of routine rapid insertion of Bakri balloon tamponade on reducing hemorrhage from placenta previa during and after cesarean section. Arch Gynecol Obstet 2017;296:469–74.
102. Uygur D, Altun Ensari T, Ozgu-Erdinc AS, Dede H, Erkaya S, Danisman AN. Successful use of BT-Cath(«) balloon tamponade in the management of postpartum haemorrhage due to placenta previa. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;181:223–8.
103. Ishii T, Sawada K, Koyama S, Isobe A, Wakabayashi A, Takiuchi T, et al. Balloon tamponade during cesarean section is useful for severe post-partum hemorrhage due to placenta previa. J Obstet Gynaecol Res 2012;38:102–7.
104. B-Lynch C, Coker A, Lawal AH, Abu J, Cowen MJ. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:372–5.
105. Yoong W, Ridout A, Memtsa M, Stavroulis A, Aref-Adib M, Ramsay-Marcelle Z, et al. Application of uterine compression suture in association with intrauterine balloon tamponade ('uterine sandwich') for postpartum hemorrhage. Acta Obstet Gynecol Scand 2012;91:147–51.
106. Inoue S, Masuyama H, Hiramatsu Y; Multi-Institutional Study Group of Trans-

arterial Embolization for Massive Obstetric Haemorrhage in Chugoku & Shikoku Area Society of Obstetrics and Gynecology. Efficacy of transarterial embolisation in the management of post-partum haemorrhage and its impact on subsequent pregnancies. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2014;54: 541–5.
107. Broekman EA, Versteeg H, Vos LD, Dijksterhuis MG, Papatsonis DN. Temporary balloon occlusion of the internal iliac arteries to prevent massive hemorrhage during cesarean delivery among patients with placenta previa. Int J Gynaecol Obstet 2015;128:118–21.
108. Sentilhes L, Gromez A, Clavier E, Resch B, Verspyck E, Marpeau L. Fertility and pregnancy following pelvic arterial embolisation for postpartum haemorrhage. BJOG 2010;117:84–93.
109. Doumouchtsis SK, Nikolopoulos K, Talaulikar V, Krishna A, Arulkumaran S. Menstrual and fertility outcomes following the surgical management of postpartum haemorrhage: a systematic review. BJOG 2014;121:382–8.
110. Soro MP, Denys A, de Rham M, Baud D. Short and long term adverse outcomes after arterial embolisation for the treatment of postpartum haemorrhage: a systematic review. Eur Radiol 2017;27:749–62.
111. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. Am J Obstet Gynecol 2005;192:1458–61.
112. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. Obstet Gynecol 2006;107:1226–32.
113. Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/ percreta in the UK: a national case-control study. PLoS One 2012;7:e52893.
114. Morlando M, Sarno L, Napolitano R, Capone A, Tessitore G, Maruotti GM, et al. Placenta accreta: incidence and risk factors in an area with a particularly high rate of cesarean section. Acta Obstet Gynecol Scand 2013;92:457–60.
115. Cook JR, Jarvis S, Knight M, Dhanjal MK. Multiple repeat caesarean section in the UK: incidence and consequences to mother and child. A national, prospective, cohort study. BJOG 2013;120:85–91.
116. Higgins MF, Monteith C, Foley M, O'Herlihy C. Real increasing incidence of hysterectomy for placenta accreta following previous caesarean section. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013;171:54–6.
117. Eshkoli T, Weintraub AY, Sergienko R, Sheiner E. Placenta accreta: risk factors, perinatal outcomes, and consequences for subsequent births. Am J Obstet Gynecol 2013;208:219.e1–7.
118. Kamara M, Henderson JJ, Doherty DA, Dickinson JE, Pennell CE. The risk of placenta accreta following primary elective caesarean delivery: a case-control study. BJOG 2013;120:879–86.
119. Creanga AA, Bateman BT, Butwick AJ, Raleigh L, Maeda A, Kuklina E, et al. Morbidity associated with cesarean delivery in the United States: is placenta accreta an increasingly important contributor? Am J Obstet Gynecol 2015;213:384.e1–11.
120. Thurn L, Lindqvist PG, Jakobsson M, Colmorn LB, Klungsoyr K, Bjarnado ttir RI, et al. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries. BJOG 2016;123:1348–55.
121. Farquhar CM, Li Z, Lensen S, McLintock C, Pollock W, Peek MJ, etal. Incidence, risk factors and perinatal outcomes for placenta accreta in Australia and New Zealand: a case- control study. BMJ Open 2017;7:e017713.
122. Balayla J, Bondarenko HD. Placenta accreta and the risk of adverse maternal and neonatal outcomes. J Perinat Med 2013;41:141–9.
123. Esh-Broder E, Ariel I, Abas-Bashir N, Bdolah Y, Celnikier DH. Placenta accreta is associated with IVF pregnancies: a retrospective chart review. BJOG 2011;118:1084–9.
124. Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, Itakura A, Saito H, Adamson GD. Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. Fertil Steril 2014;101:128–33.
125. Kaser DJ, Melamed A, Bormann CL, Myers DE, Missmer SA, Walsh BW, etal. Cryopreserved embryo transfer is an independent risk factor for placenta accreta. Fertil Steril 2015;103:1176–84 e2.
126. Ben Nagi J, Ofili-Yebovi D, Marsh M, Jurkovic D. First-trimester cesarean scar pregnancy evolving into placenta previa/accreta at term. J Ultrasound Med 2005;24:1569–73.
127. Zosmer N, Fuller J, Shaikh H, Johns J, Ross JA. Natural history of early first-trimester pregnancies implanted in Cesarean scars. Ultrasound Obstet Gynecol 2015;46:367–75.
128. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, Palacios-Jaraquemada JM, Maymon R, Arslan AA, et al. Cesarean scar pregnancy and early placenta accreta share common histology. Ultrasound Obstet Gynecol 2014;43:383–95.
129. Jurkovic D, Knez J, Appiah A, Farahani L, Mavrelos D, Ross JA. Surgical treatment of Caesarean scar pregnancy: efficacy and safety of ultrasound-guided suction curettage. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;47:511–7.
130. Cali G, Forlani F, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, Minneci G, D'Antonio F. Natural history of Caesarean scar pregnancy on prenatal ultrasound: the crossover sign. Ultrasound Obstet Gynecol 2017;50:100–4.
131. Wright JD, Pri-Paz S, Herzog TJ, Shah M, Bonanno C, Lewin SN, et al. Predictors of massive blood loss in women with placenta accreta. Am J Obstet Gynecol 2011;205:38.e1–6.
132. Tikkanen M, Paavonen J, Loukovaara M, Stefanovic V. Antenatal diagnosis of placenta accreta leads to reduced blood loss. Acta Obstet Gynecol Scand 2011;90:1140–6.
133. Chantraine F, Braun T, Gonser M, Henrich W, Tutschek B. Prenatal diagnosis of abnormally invasive placenta reduces maternal peripartum hemorrhage and morbidity. Acta Obstet Gynecol Scand 2013;92:439–44.
134. Hall T, Wax JR, Lucas FL, Cartin A, Jones M, Pinette MG. Prenatal sonographic diagnosis of placenta accreta: Impact on maternal and neonatal outcomes. J Clin Ultrasound 2014;42:449–55.
135. Silver RM, Fox KA, Barton JR, Abuhamad AZ, Simhan H, Huls CK, et al. Center of excellence for placenta accreta. Am J Obstet Gynecol 2015;212:561–8.
136. Bailit JL, Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Wapner RJ, Varner MW, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Morbidly adherent placenta treatments and outcomes. Obstet Gynecol 2015;125:683–9.
137. Bowman ZS, Eller AG, Kennedy AM, Richards DS, Winter TC 3rd, Woodward PJ, et al. Accuracy of ultrasound for the prediction of placenta accreta. Am J Obstet Gynecol 2014;211:177.e1–7.
138. Smulian JC, Pascual AL, Hesham H, Qureshey E, Bijoy Thomas M, Depuy AM, et al. Invasive placental disease: the impact of a multi- disciplinary team approach to management. J Matern Fetal Neonatal Med 2017;30:1423–7.
139. Cal ı G, Giambanco L, Puccio G, Forlani F. Morbidly adherent placenta: evaluation of ultrasound diagnostic criteria and differentiation of placenta accreta from percreta. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;41:406–12.
140. Collins SL, Ashcroft A, Braun T, Calda P, Langhoff-Ross J, Morel O, et al.; European Working Group on Abnormally Invasive Placenta (EW-AIP). Proposal for standardized ultrasound descriptors of abnormally invasive placenta (AIP). Ultrasound Obstet Gynecol 2016;47:271–5.
141. Alfirevic Z, Tang AW, Collins SL, Robson SC, Palacios-Jaraquemada J; Ad-hoc International AIP Expert Group. Pro forma for ultrasound reporting in suspected abnormally invasive placenta (AIP): an international consensus. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;47: 276–8.
142. D'Antonio F, Iacovella C, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using ultrasound: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;42:509–17.
143. Jauniaux E, Bhide A. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2017;217:27–36.
144. Chantraine F, Nisolle M, Petit P, Schaaps JP, Foidart JM. Individual decisions in placenta increta and percreta: a case series. J Perinat Med 2012;40:265–70.
145. Palacios-Jaraquemada JM, Bruno CH, Mart ın E. MRI in the diagnosis and surgical management of abnormal placentation. Acta Obstet Gynecol Scand 2013;92:392–7.
146. Rahaim NS, Whitby EH. The MRI features of placental adhesion disorder and their diagnostic significance: systematic review. Clin Radiol 2015;70:917–25.
147. Meng X, Xie L, Song W. Comparing the diagnostic value of ultrasound and magnetic resonance imaging for placenta accreta: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Med Biol 2013;39:1958–65.
148. D'Antonio F, Iacovella C, Palacios-Jaraquemada J, Bruno CH, Manzoli L, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2014;44:8–16.
149. Millischer AE, Salomon LJ, Porcher R, Brasseur-Daudruy M, Gourdier AL, Hornoy P, et al. Magnetic resonance imaging for abnormally invasive placenta: the added value of intravenous gadolinium injection. BJOG 2017;124:88–95.
150. Hornemann A, Bohlmann MK, Diedrich K, Kavallaris A, Kehl S, Kelling K, et al. Spontaneous uterine rupture at the 21st week of gestation caused by placenta percreta. Arch Gynecol Obstet 2011;284:875–8.
151. Dew L, Harris S, Yost N, Magee K, dePrisco G. Second trimester placenta percreta presenting as acute abdomen. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2015;28:38–40.
152. Sun JN, Zhang BL, Yu HY, Zhang Q. Spontaneous uterine rupture due to placenta percreta during pregnancy. Am J Emerg Med 2016;34:1918.e1–3.
153. Abbas F, Talati J, Wasti S, Akram S, Ghaffar S, Qureshi R. Placenta percreta with bladder invasion as a cause of life threatening hemorrhage. J Urol 2000;164:1270–4.
154. Wagaskar VG, Daga SO, Patwardhan SK. Placenta percreta presenting with delayed haematuria. J Clin Diagn Res 2015;9: PD01–2.
155. Brown JV 3rd, Epstein HD, Laflamme LA, Goldstein BH. First- trimester placenta percreta with urinary bladder invasion. Int J Gynaecol Obstet 2016;132:102–3.
156. Vinograd A, Wainstock T, Mazor M, Beer-Weisel R, Klaitman V, Dukler D, et

al. Placenta accreta is an independent risk factor for late pre-term birth and perinatal mortality. J Matern Fetal Neonatal Med 2015;28:1381–7.
157. Mehrabadi A, Hutcheon JA, Liu S, Bartholomew S, Kramer MS, Liston RM, et al.; Maternal Health Study Group of Canadian Perinatal Surveillance System (Public Health Agency of Canada). Contribution of placenta accreta to the incidence of postpartum hemorrhage and severe postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol 2015;125:814–21.
158. Jolley JA, Nageotte MP, Wing DA, Shrivastava VK. Management of placenta accreta: a survey of Maternal-Fetal Medicine practitioners. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25:756–60.
159. Esakoff TF, Handler SJ, Granados JM, Caughey AB. PAMUS: placenta accreta management across the United States. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25:761–5.
160. Wright JD, Silver RM, Bonanno C, Gaddipati S, Lu YS, Simpson LL, et al. Practice patterns and knowledge of obstetricians and gynecologists regarding placenta accreta. J Matern Fetal Neonatal Med 2013;26:1602–9.
161. Cal M, Ayres-de-Campos D, Jauniaux E. International survey of practices used in the diagnosis and management of placenta accreta spectrum disorders. Int J Gynaecol Obstet 2018;140:307–11.
162. Eller AG, Bennett MA, Sharshiner M, Masheter C, Soisson AP, Dodson M, et al. Maternal morbidity in cases of placenta accreta managed by a multidisciplinary care team compared with standard obstetric care. Obstet Gynecol 2011;117:331–7.
163. Al-Khan A, Gupta V, Illsley NP, Mannion C, Koenig C, Bogomol A, et al. Maternal and fetal outcomes in placenta accreta after institution of team-managed care. Reprod Sci 2014;21:761–71.
164. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine, Belfort MA. Placenta accreta. Am J Obstet Gynecol 2010;203:430–9.
165. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 529: placenta accreta. Obstet Gynecol 2012;120:207–11.
166. Belfort MA. Indicated preterm birth for placenta accreta. Semin Perinatol 2011;35:252–6.
167. Robinson BK, Grobman WA. Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with placenta previa and accreta. Obstet Gynecol 2010;116:835–42.
168. Seet EL, Kay HH, Wu S, Terplan M. Placenta accreta: depth of invasion and neonatal outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25:2042–5.
169. Rac MW, Wells CE, Twickler DM, Moschos E, McIntire DD, Dashe JS. Placenta accreta and vaginal bleeding according to gestational age at delivery. Obstet Gynecol 2015;125: 808–13.
170. Perlman NC, Little SE, Thomas A, Cantonwine DE, Carusi DA. Patient selection for later delivery timing with suspected previa- accreta. Acta Obstet Gynecol Scand 2017;96:1021–8.
171. Green L, Knight M, Seeney FM, Hopkinson C, Collins PW, Collis RE, etal. The epidemiology and outcomes of women with postpartum haemorrhage requiring massive transfusion with eight or more units of red cells: a national cross-sectional study. BJOG 2016;123:2164–70.
172. Brookfield KF, Goodnough LT, Lyell DJ, Butwick AJ. Perioperative and transfusion outcomes in women undergoing cesarean hysterectomy for abnormal placentation. Transfusion 2014;54:1530–6.
173. Paterson-Brown S, Singh C. Developing a care bundle for the management of suspected placenta accreta. The Obstetrician & Gynaecologist 2010;12:21–7.
174. Knight M, Tuffnell D, Kenyon S, Shakespeare J, Gray R, Kurinczuk JJ, editors on behalf of MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care. Surveillance of Maternal Deaths in the UK 2011-13 and Lessons Learned to Inform Maternity Care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009-13. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2015.
175. Paterson-Brown S, Bamber J, on behalf of the MBRRACE-UK haemorrhage chapter writing group. Prevention and treatment of haemorrhage. In Knight M, Kenyon S, Brocklehurst P, Neilson J, Shakespeare J, Kurinczuk JJ editors, on behalf of MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care - Lessons Learned to Inform Future Maternity Care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009–12. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2014.
176. Brennan DJ, Schulze B, Chetty N, Crandon A, Petersen SG, Gardener G, et al. Surgical management of abnormally invasive placenta: a retrospective cohort study demonstrating the benefits of a standardized operative approach. Acta Obstet Gynecol Scand 2015;94:1380–6.
177. Eller AG, Porter TF, Soisson P, Silver RM. Optimal management strategies for placenta accreta. BJOG 2009;116:648–54.
178. Hudon L, Belfort MA, Broome DR. Diagnosis and management of placenta percreta: a review. Obstet Gynecol Surv 1998;53: 509–17.
179. Rossetti D, Vitale SG, Bogani G, Rapisarda AM, Gulino FA, Frigerio L. Usefulness of vessel-sealing devices for peripartum hysterectomy: a retrospective cohort study. Updates Surg 2015;67:301–4.
180. Steins Bisschop CN, Schaap TP, Vogelvang TE, Scholten PC. Invasive placentation and uterus preserving treatment modalities: a systematic review. Arch Gynecol Obstet 2011;284:491–502.
181. Mei J, Wang Y, Zou B, Hou Y, Ma T, Chen M, et al. Systematic review of uterus-preserving treatment modalities for abnormally invasive placenta. J Obstet Gynaecol 2015;35:777–82.
182. TeixidorVi~nasM,BelliAM,ArulkumaranS,ChandraharanE. Prevention of postpartum hemorrhage and hysterectomy in patients with morbidly adherent placenta: a cohort study comparing outcomes before and after introduction of the Triple-P procedure. Ultrasound Obstet Gynecol 2015;46:350–5.
183. El Tahan M, Carrillo AP, Moore J, Chandraharan E. Predictors of postoperative hospitalisation in women who underwent the Triple-P Procedure for abnormal invasion of the placenta. J Obstet Gynaecol 2018;38:71–3.
184. Shazly SA, Badee AY, Ali MK. The use of multiple 8 compression suturing as a novel procedure to preserve fertility in patients with placenta accreta: case series. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2012;52:395–9.
185. Huang G, Zhou R, Hu Y. A new suture technique for cesarean delivery complicated by hemorrhage in cases of placenta previa accreta. Int J Gynaecol Obstet 2014;124:262–3.
186. Kaplano!glu M, Kaplano!glu DK, Koyuncu O. A different approach to placenta previa accreta: intrauterine gauze compress combined B-Lynch uterine compression suture. Clin Exp Obstet Gynecol 2015;42:53–6.
187. El Gelany SA, Abdelraheim AR, Mohammed MM, Gad El-Rab MT, Yousef AM, Ibrahim EM, et al. The cervix as a natural tamponade in postpartum hemorrhage caused by placenta previa and placenta previa accreta: a prospective study. BMC Pregnancy Childbirth 2015;15:295.
188. Tam Tam KB, Dozier J, Martin JN Jr. Approaches to reduce urinary tract injury during management of placenta accreta, increta, and percreta: a systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25:329–34.
189. Grace Tan SE, Jobling TW, Wallace EM, McNeilage LJ, Manolitsas T, Hodges RJ. Surgical management of placenta accreta: a 10-year experience. Acta Obstet Gynecol Scand 2013;92:445–50.
190. Woldu SL, Ordonez MA, Devine PC, Wright JD. Urologic considerations of placenta accreta: a contemporary tertiary care institutional experience. Urol Int 2014;93:74–9.
191. Norris BL, Everaerts W, Posma E, Murphy DG, Umstad MP, Costello AJ, et al. The urologist's role in multidisciplinary management of placenta percreta. BJU Int 2016;117:961–5.
192. Matsubara S, Kuwata T, Usui R, Watanabe T, Izumi A, Ohkuchi A, et al. Important surgical measures and techniques at cesarean hysterectomy for placenta previa accreta. Acta Obstet Gynecol Scand 2013;92:372–7.
193. Shabana A, Fawzy M, Refaie W. Conservative management of placenta percreta: a stepwise approach. Arch Gynecol Obstet 2015;291:993–8.
194. ClausenC,Lo€nnL,Langhoff-RoosJ. Managementofplacenta percreta: a review of published cases. Acta Obstet Gynecol Scand 2014;93:138–43.
195. Sentilhes L, Ambroselli C, Kayem G, Provansal M, Fernandez H, Perrotin F, et al. Maternal outcome after conservative treatment of placenta accreta. Obstet Gynecol 2010;115:526–34.
196. Fox KA, Shamshirsaz AA, Carusi D, Secord AA, Lee P, Turan OM, et al. Conservative management of morbidly adherent placenta: expert review. Am J Obstet Gynecol 2015;213:755–60.
197. Lin K, Qin J, Xu K, Hu W, Lin J. Methotrexate management for placenta accreta: a prospective study. Arch Gynecol Obstet 2015;291:1259–64.
198. Legendre G, Zoulovits FJ, Kinn J, Senthiles L, Fernandez H. Conservative management of placenta accreta: hysteroscopic resection of retained tissues. J Minim Invasive Gynecol 2014;21:910–3.
199. Mazzon I, Favilli A, Grasso M, Horvath S, Gerli S. Is the cold loop hysteroscopic technique a myometrial sparing treatment for placenta accreta residuals in a puerperal uterus? J Matern Fetal Neonatal Med 2016;29:1613–6.
200. Bai Y, Luo X, Li Q, Yin N, Fu X, Zhang H, et al. High-intensity focused ultrasound treatment of placenta accreta after vaginal delivery: a preliminary study. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;47:492–8.
201. Judy AE, Lyell DJ, Druzin ML, Dorigo O. Disseminated intravascular coagulation complicating the conservative management of placenta percreta. Obstet Gynecol 2015;126:1016–8.
202. Teixidor Vi~nas M, Chandraharan E, Moneta MV, Belli AM. The role of interventional radiology in reducing haemorrhage and hysterectomy following caesarean section for morbidly adherent placenta. Clin Radiol 2014;69:e345–51.
203. Bouvier A, Sentilhes L, Thouveny F, Bouet PE, Gillard P, Willoteaux S, et al. Planned caesarean in the interventional radiology cath lab to enable immediate uterine artery embolization for the conservative treatment of placenta accreta. Clin Radiol 2012;67:1089–94.
204. Dilauro MD, Dason S, Athreya S. Prophylactic balloon occlusion of internal iliac arteries in women with placenta accreta: literature review and analysis. Clin Radiol 2012;67:515–20.
205. Clausen C, Stensballe J, Albrechtsen CK, Hansen MA, Lo€nn L, Langhoff-Roos J. Balloon occlusion of the internal iliac arteries in the multidisciplinary management of placenta percreta. Acta Obstet Gynecol Scand 2013;92:386–91.
206. D'Souza DL, Kingdom JC, Amsalem H, Beecroft JR, Windrim RC, Kachura JR. Conservative management of invasive

placenta using combined prophylactic internal iliac artery balloon occlusion and immediate postoperative uterine artery embolization. Can Assoc Radiol J 2015;66:179–84.
207. Chou MM, Kung HF, Hwang JI, Chen WC, Tseng JJ. Temporary prophylactic intravascular balloon occlusion of the common iliac arteries before cesarean hysterectomy for controlling operative blood loss in abnormal placentation. Taiwan J Obstet Gynecol 2015;54:493–8.
208. Duan XH, Wang YL, Han XW, Chen ZM, Chu QJ, Wang L, et al. Caesarean section combined with temporary aortic balloon occlusion followed by uterine artery embolisation for the management of placenta accreta. Clin Radiol 2015;70:932–7.
209. Wei X, Zhang J, Chu Q, Du Y, Xing N, Xu X, et al. Prophylactic abdominal aorta balloon occlusion during caesarean section: a retrospective case series. Int J Obstet Anesth 2016;27:3–8.
210. WuQ,LiuZ,ZhaoX,LiuC,WangY,ChuQ,etal.Outcomeof Pregnancies After Balloon Occlusion of the Infrarenal Abdominal Aorta During Caesarean in 230 Patients With Placenta Praevia Accreta. Cardiovasc Intervent Radiol 2016;39:1573–9.
211. Xie L, Wang Y, Luo FY, Man YC, Zhao XL. Prophylactic use of an infrarenal abdominal aorta balloon catheter in pregnancies complicated by placenta accreta. J Obstet Gynaecol 2017;37: 557–61.
212. Wang YL, Duan XH, Han XW, Wang L, Zhao XL, Chen ZM, et al. Comparison of temporary abdominal aortic occlusion with internal iliac artery occlusion for patients with placenta accreta - a non-randomised prospective study. Vasa 2017;46:53–7.
213. Ikeda T, Sameshima H, Kawaguchi H, Yamauchi N, Ikenoue T. Tourniquet technique prevents profuse blood loss in placenta accreta cesarean section. J Obstet Gynaecol Res 2005;31:27–31.
214. Meng JL, Gong WY, Wang S, Ni XJ, Zuo CT, Gu YZ. Two- tourniquet sequential blocking as a simple intervention for hemorrhage during cesarean delivery for placenta previa accreta. Int J Gynaecol Obstet 2017;138:361–2.
215. Iwata A, Murayama Y, Itakura A, Baba K, Seki H, Takeda S. Limitations of internal iliac artery ligation for the reduction of intraoperative hemorrhage during cesarean hysterectomy in cases of placenta previa accreta. J Obstet Gynaecol Res 2010;36: 254–9.
216. Bishop S, Butler K, Monaghan S, Chan K, Murphy G, Edozien L. Multiple complications following the use of prophylactic internal iliac artery balloon catheterisation in a patient with placenta percreta. Int J Obstet Anesth 2011;20:70–3.
217. Gagnon J, Boucher L, Kaufman I, Brown R, Moore A. Iliac artery rupture related to balloon insertion for placenta accreta causing maternal hemorrhage and neonatal compromise. Can J Anaesth 2013;60:1212–7.
218. Teare J, Evans E, Belli A, Wendler R. Sciatic nerve ischaemia after iliac artery occlusion balloon catheter placement for placenta percreta. Int J Obstet Anesth 2014;23:178–81.
219. Matsueda S, Hidaka N, Kondo Y, Fujiwara A, Fukushima K, Kato K. External iliac artery thrombosis after common iliac artery balloon occlusion during cesarean hysterectomy for placenta accreta in cervico-isthmic pregnancy. J Obstet Gynaecol Res 2015;41:1826–30.
220. Salim R, Chulski A, Romano S, Garmi G, Rudin M, Shalev E. Precesarean prophylactic balloon catheters for suspected placenta accreta: A randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2015;126:1022–8.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ
ЗАСНОВАНО У 1920 РОЦІ

1 грудня
2018 · місто Київ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СУЧАСНОЇ ОНКОГІНЕКОЛОГІЇ»

ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ОНКОЛОГІВ

В ПРОГРАМІ КОНФЕРЕНЦІЇ

1. Комплексна діагностика та лікування онкогінекологічних захворювань. Шляхи поліпшення віддалених результатів протипухлинного лікування.
2. Кольпоскопія та цервікальна інтраепітеліальна неоплазія.
3. Дискусійні питання застосування лапароскопічної хірургії в лікуванні раку органів репродуктивної системи.
4. Інвазивна діагностика, профілактика злоякісних новоутворень з використанням методів інструментальної візуалізації.
5. Сучасні клініко-діагностичні можливості раннього виявлення захворювань вульви.
6. Початкові форми раку шийки матки – у фокусі уваги акушера-гінеколога.
7. Діагностика та протипухлинна терапія під час вагітності.
8. Новітні методи профілактики раку репродуктивної системи жінки.
9. Питання променевої діагностики в онкологічній практиці.

Умови реєстрації:
Реєстрація до 25.11 включно, оргвнесок для членів асоціації ВАГО – 2100 грн.
Реєстрація до 25.11 включно, оргвнесок для лікарів лікарі поза асоціацією ВАГО – 2400 грн.
Оплати оргвнеску в день конференції не приймаються.

Реєстрація учасників і додаткова інформація:
0503553042, 0982368707, training.colposcopy@gmail.com.

Сплата оргвнесків:
Реквізити: ФОП Длугунович Микола Владиславович п/р 260078541 в АТ "Райффайзен Банк Аваль"
МФО: 322904 Код ЄДРПОУ 2698511217
В призначені платежу обов'язково вкажіть:
участь в конференції 1.12, Ваше прізвище, ім'я, контактний телефон.

Місце проведення:
конференц-зала готелю **Ramada Encore Kiev**, Столичне шосе, 103, **www.ramadaencorekiev.com**

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ №10 (136)/2018
ISSN 1992-5921

Актуальні питання сучасної онкогінекології

Першого грудня у місті Києві відбулася міждисциплінарна з міжнародною участю конференція «Актуальні питання сучасної онкогінекології». Організатори конференції – Всеукраїнська асоціація гінекологічних онкологів (www.usgo.com.ua), Національний інститут раку, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика і Школа кольпоскопії онкогінеколога Наталії Лигирди – зібрали у конференц-залі готелю Ramada Encore Kiev понад 300 учасників та 20 доповідачів.

Основною метою конференції було поширення актуальних онкологічних знань серед всієї акушерсько-гінекологічної спільноти. І завдяки доповідачам, їхньому натхненню і досвіду мету вдалося реалізувати.

Відкрили конференцію президент Всеукраїнської асоціації гінекологічних онкологів, д-р мед. наук, професор, завідувач науково-дослідного відділення онкогінекології Національного інституту раку **Валентин Свінціцький** та член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, професор **В'ячеслав Камінський**. Серед цікавинок програми привернула на себе увагу доповідь Валентина Свінціцького «Радикальні операції у хворих на рак шийки матки».

Тема вибору та реалізації оперативної тактики при раку шийки матки звучала у доповідях іноземних гостей – доктора **Туфан Огє** (Doctor Tufan Oge, Eskisehir Osmangazi University, Department of Obstetrics and GynecologyTurkey) та **Мікаеля Пейретті** (Doctor Michele Peiretti, MD, PhD. ESGO/EBCOG Fellowship, Assistant Professor, Division of Obstetrics and Gynecology. University of Cagliari, Italy).

Бурхливі дискусії викликали у колег доповіді **Сергія Байдо**, канд. мед. наук, заступника головного лікаря з хірургічної роботи клініки LISOD, та **В'ячеслава Копецького**, голови мультидисциплінарного консиліума з лікування перитонеального карциноматоза HIP. Примирити дискусантів та знайти «золоту середину» зумів **Сергій Карташов**, д-р мед. наук, професор, завідувач кафедрою онкогінекології, акушерства та гінекології ХМАПО. Професор Карташов віртуозно модерував онкогінекологічну сесію та виступив з власною доповіддю: «Виклик майбутньому: рак яєчників під час вагітності».

Значну зацікавленість серед колег викликало повідомлення **Алли Вінницької**, д-ра мед. наук, головного лікаря клініки LISOD, про сучасні тренди та досягнення в імунотерапії в онкогінекології. Тема раку яєчників звучала у доповідях **Наталії Ціп,** д-ра мед. наук, провідного наукового співробітника відділення онкогінекології HIP, та **Сергія Неспрядько**, канд. мед. наук, старшого наукового співробітника відділення онкогінекології HIP.

Ігор Гладчук, д-р мед. наук, професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету, віце-президент Асоціації акушерів-гінекологів України, перед доповіддю на тему сучасних можливостей лапароскопічної хірургії, зокрема

щодо методу візуалізації «сторожового» лімфатичного вузла при гінекологічних раках, зазначив важливість міждисциплінарної співпраці хірургів акушерів-гінекологів та онкологів.

Про міждисциплінарну співпрацю задля добра пацієнток говорили і професор Свінцицький та **Наталія Лигирда**, канд. мед. наук, провідний науковий співробітник НІР. Наталія Лигирда надала можливість всім закоханим в кольпоскопію не лише прослухати доповідь «2011 IFCPC кольпоскопічна номенклатура. Роз'яснення щодо використання», а й відвідати прекурс «Кольпоскопія у хворих з початковими формами раку шийки матки».

Д-р мед. наук, професор кафедри променевої діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика **Тетяна Козаренко** детально ознайомила учасників із сучасними трендами променевої діагностики раку шийки матки.

Майже кожна третя доповідь стосувалася теми раку шийки матки. Однією з них була презентація дослідження клініко-прогностичної значущості у діагностиці раку шийки матки маркера SCC від **Владислава Сухіна**, канд. мед. наук, старшого наукового співробітника ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України». Про рак та передрак шийки матки доповідали і спеціально запрошені іноземні гості – професор **Волтер Прендевіль** (Professor Walter Prendiville, International Agency for Research on Cancer (W.H.O.), Lyon, France) та доктор **Ашфак Хан** (Doctor Ashfaq Khan, head of the Lower Genital Tract Disease Unit at Whittington Hospital and course director for the post-graduate course of the British Colposcopy Society (BSCCP), and Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland).

На конференції виступали не лише корифеї української онкогінекології. Учасники мали можливість заслухати молодого талановитого онкогінеколога зі Львова **Маркіяна Фецича,** який представив свій досвід застосування методу HIPEC та циторедуктивної терапії у комбінованому лікуванні раку яєчників. Про HIPEC доповідав і **В'ячеслав Копецький**, який також провів прекурс «Парааортальна лімфодисекція в онкогінекологічних хворих».

Конференція «Актуальні питання сучасної онкогінекології» стала справжньою платформою для науковців та лікарів-практиків, які займаються всебічним вивченням онкогінекологічної патології та суміжних тем. Учасники змогли обмінюватися інформацією, новочасними науковими та професійними досягненнями завдяки спонсорам конференції – Медичній лабораторії Діла, компаніям Sandoz та MSD.

Організатори сподіваються, що кожен учасник повіз додому не лише знання, а й приємні враження від спілкування з колегами. Це допоможе дочекатися наступної зустрічі. Побачимось у 2019 році!

Автор: Марина Левко

Роль цитологического скрининга в оценке патологических изменений шейки матки и рака шейки матки

И.Г. Амро
Запорожский государственный медицинский университет

В 2016 году рак шейки матки (РШМ) в структуре онкологических заболеваний женского населения Украины диагностирован в 5,9% случаев. Заболеваемость РШМ в Украине на протяжении 2010–2016 гг. не имела тенденции к снижению и достигла 20%, при этом в Запорожской области отмечается увеличение заболеваемости с 20,9 до 23,2%.

Целью скрининга является выявление предопухолевых заболеваний и начальных стадий РШМ, что ведет к изменению структуры заболеваемости за счет увеличения числа выявленных предраковых процессов и уменьшения числа запущенных форм РШМ.

Цель исследования: оценка эффективности цитологических исследований по данным КУ «Городская централизованная цитологическая лаборатория» г. Запорожья.

Задачи исследования:

1. Оценить информативность забора цитологического материала, полученного при профилактических осмотрах женского населения в городской цитологической лаборатории г. Запорожья.
2. Проанализировать частоту выявления предопухолевых заболеваний и РШМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Запорожской области в период с 2010 до 2016 г. отмечено уменьшение количества цитологических лабораторий с 4 до 3. При этом снизилось число цитологических исследований – с 884 626 до 692 800 (в абсолютных значениях) и соответственно уменьшились относительные величины (с 4885,1 до 3952,4 в перерасчете на 10 тыс. населения).

Материалом данного исследования явились данные цитологических исследований по выявлению онкопатологии шейки матки в условиях КУ «Городская централизованная цитологическая лаборатория» г. Запорожья.

Лаборатория основана в 1987 г. Заведующая лаборатории – Л.И. Елизарова, врач высшей категории, член Ассоциации цитологов Украины.

В лаборатории в течение нескольких лет ведется электронная база данных цитологических исследований, в карточном фонде хранятся все предраковые материалы.

В работе используются методы окраски цитологических препаратов гематоксилином и эозином, по Романовскому.

При анализе эффективности цитологического скрининга использовалась база данных и архивный материал лаборатории, что позволило осуществлять быстрый поиск нужного бланка, сравнивать полученные результаты при повторном взятии материала и изучать патологический процесс в динамике, а также провести оценку информативности забора материала (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты обследования женского населения за период с 2015 по 2017 г. в условиях КУ «Городская централизованная цитологическая лаборатория» г. Запорожья приведены в табл. 2.

С 2015 по 2017 г. было обследовано 445 822 женщины. В 444 918 (99,8%) случаях цитологические препараты признаны адекватными.

Обращает внимание то, что в связи с увеличением числа различных инфекционных заболеваний, в том числе ВПЧ, принято решение цитологические мазки с реактивными изменениями, эле-

Таблица 1

Показатели информативности материала, взятого для цитологического исследования с 2001 по 2017 г.

Год	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Информативность материала, %	9	21	43	49	59	68	73	74	78
Информативность материала, %	79	79	78	76	74	69	69	76	

Таблица 2

Результаты обследования женщин при профилактических осмотрах с 2015 по 2017 г. в г. Запорожье

Показатель	2015 г.		2016 г.		2017 г.	
	n	%	n	%	n	%
	152 080		148 144		145 598	
Цитограмма в норме. Тип I	133 151	87,55	121 900	82,28	48 103*	33,04*
Воспалительный тип мазка. Тип II	11 495	7,56	14 180	9,6	83 973*	57,67*
Дисплазия слабовыраженная. Тип IIIa	1194	0,79	1451	0,98	1892	1,3
Дисплазия умеренно выраженная. Тип IIIб	235	0,15	248	0,17	308	0,21
Дисплазия умеренно выраженная. Тип IIIв	28	0,02	66	0,05	42	0,03
Подозрение на рак . Тип IV	27	0,02	49	0,03	42	0,03
Рак. Тип V	24	0,02	45	0,03	36	0,025
Неадекватные	331	0,22	280	0,19	293	0,2

Примечание. * – С 2017 г. при цитологическом исследовании стали включать все выявленные патологические изменения, фоновые заболевания.

ментами хронического воспаления, ИПП и изменения, характерные для ВПЧ, относить ко II типу. За счет этого уже в 2017 г. нормальная цитологическая картина была выявлена только у 33,04% обследованных, а «Воспалительный тип мазка» диагностирован у каждой второй пациентки, что составило 57,67%.

При этом среди обследованных пациенток легкая дисплазия эпителия шейки матки (CIN I) была обнаружена в 4537 (1,02%) наблюдениях, умеренная дисплазия (CIN II) – в 791 (0,18%) случае, тяжелая дисплазия (CIN III) – у 136 (0,03%) женщин, цитологически рак шейки матки был выявлен у 105 (0,023%) пациенток.

При анализе полученных данных отмечено повышение частоты CIN I с 0,79% в 2015 г. до 1,3% в 2017 г.

ВЫВОДЫ

1. Цитологический скрининг является ведущим компонентом в диагностике патологических изменений эпителия в комплексе мероприятий при профилактических осмотрах.

2. Качество цитологических исследований зависит от полноценности забранного материала, от квалификации врача лабораторной диагностики, от систематизации работы и оценки результатов цитологических исследований.

3. Тесное взаимодействие между специалистами, участвующими в скрининге (гинекологами, цитологами, гистологами и онкологами), использование комплексного подхода к выявлению предраковых заболеваний позволит повысить эффективность противораковой борьбы.

Вакцинація як первинна профілактика раку шийки матки в Івано-Франківській області

С.С. Долик
КЗ «Прикарпатський клінічний онкологічний центр», м. Івано-Франківськ

Рак шийки матки (РШМ) посідає одне з основних місць серед онкологічних захворювань жіночих статевих органів. Щороку у світі цю пухлину виявляють у понад 600 тис. жінок. Щодня в Україні помирає 6 хворих на РШМ. Пік РШМ змістився на 10 років у бік «помолодшання». Вірус папіломи людини (ВПЛ) передається статевим шляхом. У 15 років 28–32% дівчат мають сексуальний досвід. Найбільш актуальним на сьогодні є вакцинація від ВПЛ, який може спричинити виникнення РШМ.

Мета дослідження: зниження частоти передпухлинних та пухлинних процесів шийки матки та профілактика РШМ.

Матеріали та методи

Введено застосування інформаційних технологій на рівні влади, освіти, медицини, різних церковних конфесій та громадських організацій. Ураховуючи актуальність проблеми, обласна рада виділила кошти для вакцинації дівчат до 15 років за державний рахунок протягом 5 років: 2016–2021 рр. (регіонарна обласна програма вакцинації).

Результати

По області, згідно з програмою, вакциновано близько 700 дівчат віком до 15 років. А також додатково у кожному районі області за кошти мерії чи райради проведено вакцинацію близько 300 дівчат. Сумарно вакциновано 1000 дівчат.

Висновки

Продовжити виконання регіонарної програми вакцинації дівчат до 15 років до 2021 р. і за можливості продовжити її ще на 5 років, залучаючи приватні медичні заклади, університети, підприємства.

Комп'ютеризація цитологічного скринінгу раку шийки матки в Івано-Франківській області

С.С. Долик
КЗ «Прикарпатський клінічний онкологічний центр», м. Івано-Франківськ

Рак шийки матки (РШМ) – одне з найбільш частих онкологічних захворювань жіночих статевих органів. Щороку у світі цю пухлину виявляють у понад 600 тис. жінок. Щодня в Україні помирає 6 хворих на РШМ. По Івано-Франківській області щорічно ця цифра становить понад 110–130 жінок. Найбільш актуальним на сьогодні є профілактика РШМ, а саме – адекватний цитологічний скринінг.

Мета дослідження: зменшення захворюваності, занедбаності та летальності від РШМ та збільшення виявлення передпухлинних станів, in situ, мікроінвазивного раку.

Матеріали та методи

У 2013–2014 рр. створена обласна сітка кабінетів патології шийки матки, яка складається із районних кабінетів патології шийки матки та жіночих консультацій міста. Ця сітка забезпечена нормативно-правовою базою, комп'ютерами, програмами та навченим персоналом (завідувач кабінету патології шийки матки, оператор). Сітка замикається на створений кабінет патології шийки матки, який знаходиться у Прикарпатському клінічному онкологічному центрі.

Результати

Визначені реальні дані охоплення жіночого населення цитологічним скринінгом. Щоквартально проводиться аналіз даних цитологічного скринінгу. Завідувач кабінетом звітує про виконану роботу.

Висновки

Даний скринінг дозволяє мати оперативну інформацію і можливість скерувати зусилля на категорії жінок віком понад 55 років, які 2 і більше років не оглядались гінекологом (у 64,5% жінок у цих вікових категоріях діагностують онкологічну патологію).

Повні циторедуктивні операції у лікуванні рецидивів раку яєчника

А.І. Зелінський, М.Ю. Шалькова, А.О. Халєєв
Харківський обласний центр онкології

Рак яєчників залишається однією з основних причин онкологічної смертності серед жінок. У лікуванні раку яєчників хірургічний метод має первинне значення. Одним з вирішальних чинників, що впливають на виживаність, є об'єм залишкової пухлини.

Матеріали та методи

Із січня 2017 р. у Харківському обласному центрі онкології проліковано 21 пацієнтку, які за даними анамнезу отримували комбіноване лікування з приводу раку яєчника Ic – IIc стадій з подальшим прогресуванням захворювання (mts у клубові і парааортальні лімфатичні вузли, mts у печінку, mts у брижу клубової кишки, канцероматоз; PCI становив від 6 до 17). В усіх хворих було отримано морфологічне підтвердження прогресування захворювання.

На першому етапі лікування усім хворим проведено 3 курси передопераційної ПХТ з подальшим оперативним лікуванням в обсязі повної повторної інтервальної циторедукції у різних хірургічних об'ємах, що включали наступні маніпуляції: стрипінг купола діафрагми і парієтальної очеревини, екстирпація кукси сальника, парааортальна лімфодисекція A2, тазова лімфодисекція, атипові резекції печінки, видалення імплантів брижі тонкої кишки, правостороння геміколектомія CME/CVL. Тривалість операцій становила від 380 до 1080 ± 24 хв. Гемотрансфузія знадобилася тільки у 2 випадках.

Одна хвора померла у зв'язку з розвитком ентероатмосферної нориці. У 6 пацієнток виникли післяопераційні ускладнення – grade C, які не потребували повторних оперативних втручань. У післяопераційний період всі пацієнтки отримали 6 курсів ПХТ. Контрольну КТ виконували через 6, 9 та 12 міс після проведеного хірургічного лікування. З 20 хворих, виписаних зі стаціонару, у терміні від 19 міс до 2 міс живуть без рецидиву 18 жінок.

У 2 діагностовано прогресування хвороби:

1) mts в легені через 5 міс;

2) через 8 міс – канцероматоз очеревини.

В інших хворих даних щодо рецидиву не встановлено.

Висновки

Досягнуті результати свідчать про високу ефективність повних циторедуктивних операцій.

Аналіз результатів лікування хворих на серозний рак яєчників, пролікованих за стандартними методиками

М.Ю. Єгоров, В.С. Свінціцький
Національний інститут раку, м. Київ

На сьогодні основними методами лікування серозного раку яєчників залишаються хірургічні операції та хіміотерапія на основі препаратів платини (карбоплатин або цисплатин) у комбінації з паклітакселом.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб та амбулаторних карт 150 хворих, що пройшли лікування в Національному інституті раку у 2009–2017 рр. за стандартними методиками. Вік хворих коливався від 17 до 78 років, середній вік становив 45,6±1,1 року.

За стадіями серозного раку яєчників пацієнтки розподілилися так: I стадія – 41 (27,3%); II стадія – 18 (12%); III стадія – 79 (52,7%); IV стадія – 12 (8%) жінок. Виявлено 45 (30%) випадків рецидиву серозного раку яєчників.

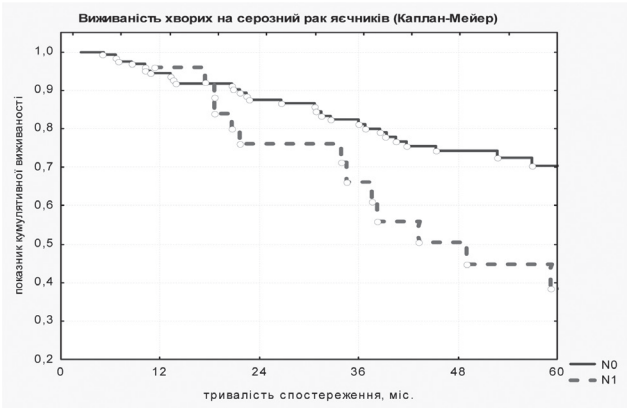
За місцем локалізації рецидивів жінки розподілились так: очеревина малого таза – 18 (40%), лімфатичні вузли (включаючи тазові, парааортальні, поперекові, пахові та пахвинні) – 10 (22,2%), очеревина верхніх відділів черевної порожнини – 9 (20%), тонкий та товстий кишечник – 5 (11,1%), контралатеральний яєчник (після органозберігальної операції) – 2 (4,4%), печінка, селезінка – 8 (17,7%), пупок – 3 (6,6%), передня черевна стінка – 1 (2,2%), плевра та легені – 9 (20%), піхва – 1 (2,2%) пацієнтка.

За терміном виникнення рецидивів серозного раку яєчників хворі розподілилися так: 1–6 міс – 13 (28,9%), 7–12 міс – 11 (26,7%), 2 роки – 14 (31,1%), 3 роки – 2 (4,4%), 4 роки – 2 (4,4%), 5 років – 1 (2,2%), 10 років – 1 (2,2%) жінка.

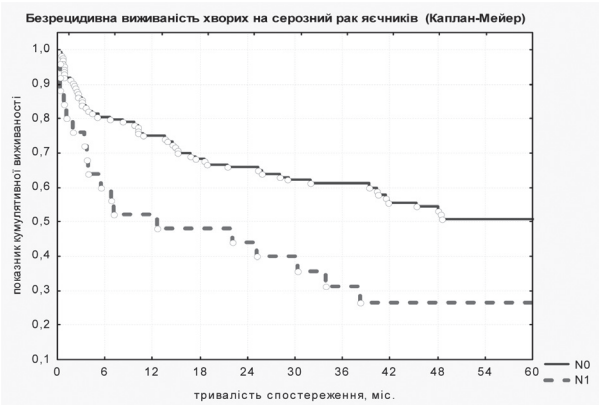
На сьогодні живі 103 (68,67%) пацієнтки, померли 47 (31,33%) жінок.

Результати

Показник 5-річної виживаності для хворих з відсутністю метастатичного ураження лімфатичних вузлів (N_0) становив 70,5±4,4, тоді як для хворих з наявністю метастазів у лімфатичних вузлах (N_1) він дорівнював 36,2±10,8. Різниця статистично достовірна (за логранговим критерієм): p=0,01 (мал. 1). Також була вищою медіана безрецидивної виживаності у хворих з відсутністю метастатичного ураження лімфатичних вузлів (N_0), що становило 54 міс, тоді як для хворих з наявністю метастазів у лімфатичних вузлах (N_1) вона становила лише 12 міс (мал. 2).



Мал. 1. Виживаність хворих на серозний рак яєчників після проведеного комбінованого лікування



Мал. 2. Безрецидивна виживаність хворих на серозний рак яєчників після проведеного комбінованого лікування

Висновки

Наявність ураження лімфатичних вузлів погіршує прогноз загальної та безрецидивної виживаності хворих з серозним раком яєчників після проведеного комбінованого лікування. Тому видалення тазових та парааортальних лімфатичних вузлів разом з виконанням тазової перитонеумектомії під час циторедуктивної операції може покращити віддалені результати лікування у цій групі хворих.

Місце лапароскопічних хірургічних втручань у лікуванні хворих зі злоякісною патологією органів жіночої репродуктивної системи – носіїв мутації у генах BRCA1/2

О.В. Палійчук[1,2], Л.З. Поліщук[1], З.І. Россоха[2], В.М. Бондар[3], Є.В. Коляда[3]

[1]Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ
[2]ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ
[3]КЗ «Черкаський обласний онкологічний диспансер» ЧОР

Широке впровадження використання малоінвазивних ендоскопічних втручань у щоденну онкогінекологічну хірургічну практику дає можливість зменшити кількість післяопераційних ускладнень у хворих та покращити показники реабілітації і зменшити час до початку спеціалізованого етапу комплексного і комбінованого лікування. Також в останні роки завдяки розвитку молекулярно-біологічних технологій було констатовано, що особливості пухлинних процесів асоційовані з молекулярно-генетичними змінами пухлинних клітин. Завдяки впровадженню досягнень молекулярної генетики у клінічну онкологічну практику визначено роль мутацій у генах *BRCA1* та *BRCA2* у схильності до розвитку раку органів жіночої репродуктивної системи, кишечнику та інших органів.

Мета дослідження: виявлення після проведення медико-генетичного консультування та клініко-генеалогічного аналізу родоводів пацієнток із обтяженим на рак сімейним анамнезом та проведення лікувальних органозберігальних лапароскопічних хірургічних втручань за результатами молекулярно-генетичного обстеження у разі виявлення у них мутацій у генах *BRCA1/2*.

Матеріали та методи

Проведено аналіз лапароскопічних хірургічних втручань за останні 6 років (2012–2017 рр.), які були виконані в онкогінекологічному центрі (ОГЦ) у 451/100% пацієнток віком 19–76 років. Як видно з таблиці, кількість таких операцій поступово щорічно зростала.

У число прооперованих з використанням лапароскопії включено 130/100% хворих зі злоякісною патологією органів жіночої репродуктивної системи (ОЖРС), у яких діагностовано рак тіла матки (РТМ) стадії IA-IB G1-2 (n=86), рак яєчника (РЯ) стадії IA G1 (n=8) та гормонозалежний рак грудної залози (РГЗ) стадії I-IIA G1-2 (n=36) і у родинах яких хворіли на рак родичі I та II ступеня спорідненості. У всіх 130 пацієнток було проведено молекулярно-генетичне дослідження периферійної крові на наявність найбільш поширених у слов'янській популяції мутацій у генах *BRCA1/2 – 185delAG і 5382insC BRCA1, 6174delT BRCA2*.

Роки	Пангістеректомія, n/%	Piver III, n/%	Оментектомія, n /%	Консервативна міомектомія, n (%)	Операції на придатках, n/%	Діагностичні з біопсією, n/%	З конверсією, n/%	Усього лапароскопічних втручань, n/%	Усього операцій /з них % лапароскопічних, n/%
2012	6/33,3	-	-	1/5,6	11/61,1	-	-	18/100	614/2,9
2013	12/30,8	-	-	2/5,1	15/38,5	10/25,6	7/17,9	39/100	591/6,6
2014	38/43,7	-	-	9/10,3	28/32,2	12/13,8	5/5,7	87/100	710/12,3
2015	36/43,4	1/1,2	1/1,2	2/2,4	22/26,5	21/25,3	11/13,2	83/100	664/12,5
2016	33/30,8	2/1,7	2/1,7	10/9,3	35/32,7	25/23,8	8/7,5	107/100	686/15,7
2017	34/29,1	2/1,7	5/4,3	12/10,2	36/30,7	7/5,9	5/4,3	117/100	696/31,2
Усього	159/32,3	5/1,1	8/1,8	36/7,9	147/32,6	75/16,6	36/7,9	451/100	3191/36,7

Результати

Молекулярно-генетичні обстеження виявили серед 130/100% хворих на рак ОЖРС 8/6,2% пацієнток із РЯ і 18/13,8% з РГЗ – носіїв мутації *5382insC* у гені *BRCA1* та 3/2,3% носії тої самої мутації серед пацієнток із РТМ. Хворим на РГЗ та РТМ, у яких виявлені мутації у гені *BRCA1,* були проведені лапароскопічні пангістеректомії та у подальшому спеціалізоване комбіноване чи комплексне лікування згідно зі стандартом. Хворим на РЯ носіям мутацій у гені *BRCA1* було проведене органозберігальне хірургічне втручання – аднексектомія на боці ураження, тубектомія з іншого боку разом з профілактичним видаленням апікальної частини білатерального яєчника (згідно з рекомендаціями ESGO-2015, 2016), оментектомія.

Висновки

За допомогою сучасних методів молекулярно-генетичного обстеження пацієнток із групи ризику щодо виникнення пухлин ОЖРС у разі виявлення носійства мутацій у генах *BRCA1/2* таким жінкам можна провести вчасні, у тому числі органозберігальні, лапароскопічні хірургічні втручання та попередити у них виникнення рецидиву злоякісної патології грудної залози та раку яєчників. А використання лапароскопічного доступу у хворих онкогінекологічного профілю значно покращує перебіг післяопераційного періоду, скорочує терміни перебування на стаціонарному ліжку, має інші великі переваги у зменшенні навантаження знеболювальними медичними препаратами і дозволяє раніше почати проведення хіміотерапевтичного та променевого етапів спеціального лікування.

Морфометричні показники метахронного раку грудної залози

А.Є. Крижанівська, І.Б. Дяків
Івано-Франківський національний медичний університет

Рак грудної залози (РГЗ) посідає перше місце у структурі онкологічної захворюваності та смертності жіночого населення України і світу. Метахронний РГЗ становить 69,6% всіх первинно-множинних пухлин та посідає серед них перше місце. Відсутність об'єктивних критеріїв прогнозування виникнення другого захворювання у хворих на РГЗ потребує подальших досліджень біологічних особливостей цієї патології з метою виділення факторів ризику і прогнозування перебігу хвороби.

Мета дослідження: вивчення морфометричних характеристик та особливостей молекулярного профілю метахронного РГЗ та визначення можливості використання цих показників для прогнозування перебігу пухлинного процесу.

Матеріали та методи

Дослідження базується на ретроспективному аналізі пухлин 63 хворих на РГЗ. До 1-ї групи увійшли 47 хворих на РГЗ, у яких протягом 5 років після встановлення діагнозу розвинувся рак тіла матки (РТМ). До 2-ї групи увійшли 16 хворих на РГЗ, у яких протягом 10 років після встановлення діагнозу виник рак яєчника (РЯ).

Результати

Під час аналізу морфометричних особливостей ядер клітин встановлено існування суттєвих відмінностей між РГЗ хворих 1-ї та 2-ї груп. Максимальні значення периметра, радіуса та площі ядер клітин (19,21±0,7, 3,05±0,4 та 36,3±0,9 відповідно) відзначено у пухлинах хворих 1-ї групи. Периметр, радіус та площа ядер пухлинних клітин у пацієнтів 2-ї групи були у 1,7, 1,6 та 1,7 разу відповідно меншими, ніж аналогічні показники у пухлинах хворих 1-ї групи.

Разом з цим, збільшення периметра, радіуса та діаметра ядер клітин РГЗ хворих 1-ї групи асоціюється із наявністю метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Висока проліферативна активність РГЗ хворих обох груп дослідження асоціюється зі збільшенням в 1,5–2 рази периметра, радіуса та площі ядер клітин. Зниження ступеня диференціювання РГЗ супроводжується підвищенням усіх досліджуваних показників ядер пухлинних клітин у хворих обох обстежених груп.

Висновки

Морфометричною ознакою високого ризику виникнення другого захворювання при раку грудної залози є збільшення периметра, радіуса та площі ядер клітин на тлі підвищення проліферативної активності новоутворень.

Использование гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии в лечении пациенток с перитонеальным канцероматозом при раке яичника

А.С. Рекута, В.И. Копецкий, А.В. Турчак, А.А. Самохвалова, А.А. Квасивка
Национальный институт рака, г. Киев

Рак яичника (РЯ) – ведущая причина смерти пациенток в структуре онкогинекологической смертности во всем мире. В 80% случаев заболевание диагностируют на III–IV стадии, и практически всегда оно сопровождается перитонеальным канцероматозом. Стандартным подходом в лечении этого заболевания является циторедуктивное хирургическое вмешательство и системная химиотерапия с использованием препаратов из группы таксанов и платины. Хотя цель циторедуктивной операции состоит в ликвидации всех макроскопических образований, жизнеспособные опухолевые клетки могут оставаться в брюшной полости и количество рецидивов в течение 1 года после лечения составляет более 30% у пациенток с полным ответом на химиотерапию.

HIPEC (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия) – метод лечения первичных и вторичных опухолей брюшины, заключающийся в интраоперационной перфузии перитонеальной полости растворами, содержащими цитотоксические агенты, при температуре больше физиологической нормы (41–43 °С) такой продолжительности, которая позволит лекарственному препарату достигнуть своей максимальной эффективности (30–90 мин). Цель HIPEC — фармакологическое уничтожение микроскопических опухолевых очагов, неизбежно остающихся после хирургического удаления опухоли (макроскопической циторедукции). Патогенетический эффект гипертермии основан на способности «агрессивного» температурного режима вызывать денатурацию белковых структур резистентных опухолевых клеток с целью нарушения ферментных систем и синтеза клеточной ДНК опухолевой клетки, изменять реологические свойства с нарушением микроциркуляции в опухоли, а также нарушать состояние цитоплазматической мембраны за счет активизации перекисного окисления липидов, что создает условия для проникновения и осаждения цитотоксического агента внутри опухолевых клеток.

В Национальном институте рака создана группа канцероматоза, целью которой является оказание помощи пациентам с онкологическими заболеваниями, сопровождающимися канцероматозом, благодаря выполнению циторедуктивных вмешательств с использованием HIPEC. Всего за 2018 г. было выполнено 13 таких вмешательств пациенткам с РЯ и перитонеальным канцероматозом. Среди них первичных циторедукций выполнено 3 (23%), интервальных – 10 (77%). При выполнении процедуры HIPEC используется цисплатин (100 мг/м^2) при температуре 42 °С в течение 60 мин. Количество полных и оптимальных циторедукций составило 12 (92%), в неполном объеме выполнена 1 (8%) циторедукция. Средний индекс канцероматоза составлял 12. Осложнение Clavien–Dindo >II было зафиксировано в 1 (1%) случае.

Циторедуктивные вмешательства с использованием HIPEC дают многообещающие результаты в лечении пациенток с перитонеальным канцероматозом при РЯ.

Роль лапароскопических диагностических вмешательств у пациенток с распространенными формами рака яичника

А.С. Рекута, В.С. Свинцицкий, А.В. Турчак, А.А. Самохвалова
Национальный институт рака, г. Киев

Циторедуктивные хирургические вмешательства и химиотерапия – это стандартные подходы в лечении рака яичника (РЯ) распространенных стадий. Неоадъювантная химиотерапия является альтернативой для пациенток с нерезектабельными формами заболевания. Для выбора пациенток, подходящих для успешной циторедукции, в рутинной практике используют данные компьютерной томографии (КТ), хотя общепринятой модели отбора пациенток не существует ввиду субъективной трактовки результатов КТ. Некоторые поражения париетальной брюшины, брыжейки размером менее 5 мм невозможно увидеть на КТ. Целью лапароскопического стадирования есть не только морфологическая верификация, но и оценка распространенности опухолевого процесса для составления индивидуального плана лечения. Учитывая последние данные рандомизированных исследований, результаты общей выживаемости группы пациенток с РЯ, которым лечение начато с циторедуктивной операции, превышают те

результаты, у которых лечение начато с неоадъювантной химиотерапии.

В период с января по август 2018 г. в отделении онкогинекологии выполнено 17 лапароскопических диагностических вмешательств пациенткам с подозрением на РЯ. Средний возраст пациенток составил 41 год. В 16 случаях диагноз РЯ был подтвержден: серозный – 14 (88%), муцинозный – 1 (6%), светло-клеточный – 1 (6%), у 1 пациентки выявлен туберкулез. У 10 пациенток опухолевый процесс оценен как резектабельный и на I этапе выполнена первичная циторедуктивная операция: 6 полных циторедукций (60%), 3 – оптимальные (30%) и 1 неоптимальная (10%). В 6 случаях на I этапе проведено 3 курса неоадъювантной химиотерапи, дополненные интервальной циторедукцией.

Таким образом, благодаря выполнению лапароскопических диагностических вмешательств, удалось избежать неоправданного проведения неоадъювантной химиотерапии у пациенток с резектабельным РЯ, однако выводы будут сделаны после выполнения большего количества вмешательств и оценки отдаленных результатов общей и безрецидивной выживаемости пациенток.

Операція трахелектомії. Показання щодо проведення у хворих на РШМ

В.С. Свінціцький, Н.Ф. Лигирда
Національний інститут раку, м. Київ

Зростання захворюваності на рак шийки матки (РШМ) в Україні у жінок репродуктивного віку та «постаріння» материнства призводить до того, що на момент виявлення РШМ у пацієнтки не реалізована репродуктивна функція або ж за наявності вагітності того чи іншого терміну гестації у вагітної виявляють передрак та РШМ.

Мета дослідження: визначення показань до проведення органозберігальної операції трахелектомії у хворих на РШМ.

Матеріали та методи

У дослідження були включені: I група (основна) – 220 хворих на РШМ стадії Tis-T1a-T1b1-N0-M0, яким були виконані органозберігальні операції; II група (контрольна) – 200 хворих на РШМ стадії Tis-T1a-T1b1-N0-M0, яким виконано хірургічне втручання у повному обсязі відповідно до діючих стандартів.

Результати

Визначення показань до проведення операції трахелектомії базується на бажанні жінки зберегти репродуктивну функцію та клінічному і гістологічному діагнозі. Методом вибору у пацієнток з початковими формами РШМ є подвійна конусоподібна ексцизія ШМ з наступним гістологічним дослідженням серійних зрізів матеріалу конусу, оцінюванням меж резекції, лімфоваскулярної інвазії з морфометрією. За результатами гістологічного дослідження матеріалу конізації ШМ встановлюють заключний діагноз та визначають показання до вибору обсягу трахелектомії за необхідності (таблиця).

Висновки

Визначено показання до проведення органозберігальних операцій у хворих на РШМ репродуктивного віку та встановлена етапність у проведенні діагностично-лікувальних втручань, а саме: у пацієнток з РШМ Tis-T1a на першому етапі проводять подвійну конічну ексцизію шийки матки з подвійним контролем межі зрізу.

Показання до проведення операцій трахелектомій у хворих на РШМ

Вид операції	Стадія	Показання
Трахелектомія тип А	ЦІН 3(Tis)	З поширенням на склепіння та стінки піхви
		З поширенням у канал шийки матки
		З поширенням по криптах у III зоні шийки матки
		Внутрішньоепітеліальна аденокарцинома (AIS)
		R1(у матеріалі конізації)
		Рецидив Tis з технічною неможливістю проведення реконізації
		Анатомічні особливості шийки матки
	T1a1	Комбіновані ураження шийки матки та склепінь піхви
		Канал шийки матки
		R1(у конусі), L0V0, G1-2
		Анатомічні особливості
		Рецидив
Трахелектомія тип В зі здухвинною лімфодисекцією	T1a2	Діагностований у матеріалі попередньої конізації
	T1a1	з L1 у матеріалі конізації
Трахелектомія тип С зі здухвинною лімфодисекцією	T1в1	Розмір пухлини до 2 см Пухлина у межах шийки матки

Оцінювання якості життя у хворих на РШМ після органозберігальних операцій

В.С. Свінціцький, Н.Ф. Лигирда
Національний інститут раку, м. Київ

Термін «якість життя, пов'язана зі здоров'ям» введено у медичну практику як інтегральну характеристику, на яку потрібно орієнтуватися під час оцінювання ефективності допомоги пацієнтам. Показник якості життя (ЯЖ) у віддалений період є невід'ємною складовою аналізу ефективності проведеного лікування на кожному етапі надання медичної допомоги пацієнтам.

Мета дослідження: вивчення ЯЖ у хворих на рак шийки матки (РШМ) після застосування органозберігальних та стандартних хірургічних втручань.

Матеріали та методи

Для оцінювання ЯЖ використовували опитувальник SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey, MOS SF-36), розроблений у Центрі вивчення медичних результатів США, який визначають як «золотий стандарт» оцінювання ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям (див. додаток Б). Він представлений як багатоцільова коротка форма медичного обстеження, що включає 36 запитань. Результати оцінювання різних складових здоров'я подаються у балах по кожній із восьми шкал. У дослідження були включені: I група (основна) – 220 хворих на РШМ стадії Tis-T1a-T1b1-N0-M0, яким були виконані органозберігальні операції; II група (контрольна) – 200 хворих на РШМ стадії Tis-T1a-T1b1-N0-M0, яким виконано хірургічне втручання у повному обсязі відповідно до діючих стандартів.

Результати

Проведено оцінювання ЯЖ хворих на РШМ після розроблених органозберігальних методів лікування – операцій трахелектомії типів А, В, С (ТЕ) та подвійної конічної екстицизії (ПКЕ). Установлена вірогідна різниця за 5 шкалами з 8 із аналогічними показниками у хворих на РШМ після стандартних методів лікування уже з 3–12 міс післяопераційного періоду за такими показниками, як:

- фізичне функціонування (ТЕ та ПКЕ 76,8±1,7 бала проти ГЕ тип С 58,8±2,3 бала; $p < 0,05$), що свідчить про кращу адаптацію до фізичних навантажень у хворих після органозберігальних методів;
- життєва активність (ТЕ та ПКЕ 63,9±2,7 бала проти 46,8±2,3 бала; $p<0,05$); соціальне функціонування (ТЕ та ПКЕ 71,3±1,7 бала проти ГЕ тип С 62,7±3,8 бала; $p<0,05$), що свідчить про швидке повернення до соціального життя та праці, спілкування з рідними, друзями, колегами;
- емоційно-рольове функціонування (ТЕ та ПКЕ 68,8±3,2 бала проти ГЕ тип С 43,8±2,8 бала; $p<0,05$);
- психічне здоров'я (ТЕ та ПКЕ 70,8±3,7 бала проти ГЕ тип С 56,4±3,8 бала; $p<0,05$), що свідчить про краще сприйняття пацієнтками своєї особистості та свого психічного здоров'я, стабільний емоційний стан.

Висновки

Проведено оцінювання якості життя хворих на РШМ після терапії за розробленими методами органозберігального лікування (ТЕ та ПКЕ) та встановлено, що вони мали вірогідно кращі показники за 5 шкалами (фізичне функціонування, життєва активність, соціальне функціонування, емоційно-рольове функціонування, психічне здоров'я) щодо аналогічних показників у хворих на РШМ після стандартних методів лікування.

Роль неоад'ювантної хіміотерапії у лікуванні раку шийки матки

В.С. Свінціцький, В.В. Приймак, О.П. Ренкас
Національний інститут раку, м. Київ

Рак шийки матки посідає друге місце серед онкологічної патології у жінок. У світі щорічно реєструють понад 300 тис. випадків смерті внаслідок даної патології та близько 500 тис. нових випадків. Крім того, відзначається невпинне підвищення його частоти протягом останніх років, особливо у жінок молодого віку. Актуальність проблеми зумовлює необхідність пошуку нових методик терапії з високим лікувальним ефектом та низькою токсичністю.

Мета дослідження: оцінювання ефективності застосування неоад'ювантної хіміотерапії (НАХТ) у пацієнток з раком шийки матки IB–IIB стадії та визначення особливостей змін пухлини з урахуванням відповіді на проведену терапію.

Матеріали та методи

Проведено аналіз результатів застосування НАХТ у пацієнток з раком шийки матки IB–IIB стадії, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні онкогінекології Національного інституту раку за період з 2016 до 2018 р. До дослідження включено 33 пацієнтки, середній вік – 48,76±4,72 року. Усім пацієнткам застосовували НАХТ за схемою карбоплатин + паклітаксел кожні 3 тиж, 2–3 курси. Стадіювання раку проводили згідно з класифікацією FIGO. За допомогою критеріїв RECIST визначали ефективність проведеної терапії. Оцінювання локальної інвазії пухлинного процесу проводили на підставі даних комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії. Вірогідність безпомилкового прогнозу встановлювали при $p \leq 0,05$. Для статистичного оброблення отриманих результатів застосовували програму Statistica 10.

Результати

Загальна ефективність проведеної НАХТ становила 72,73%. У результаті проведеної терапії повну регресію фік-

сували у 8 (24,24%) пацієнток. У переважної більшості – 16 (48,49%) жінок – встановлено ознаки часткової регресії. Стабілізація процесу спостерігалася у решти 9 (27,27 %) хворих. Прогресування пухлинного процесу у групі обстежених не виявлено. Під час порівняння показників інвазії строми шийки матки та ураження локальних лімфатичних вузлів у групі пацієнток з повною та частковою ремісією спостерігалися достовірно кращі результати порівняно з аналогічними показниками групи пацієнток зі стабілізацією процесу (p=0,02 та p=0,03 відповідно). Під час порівняння показників інвазії параметрія достовірної різниці у групах не встановлено (p=0,49).

Висновки

Отже, доведено високу ефективність застосування неоад'ювантної хіміотерапії у лікуванні раку шийки матки, що дозволяє застосовувати методику як перший етап перед проведенням наступного хірургічного лікування.

Злокачественные опухоли яичника: гормональная связь

Ю.Г. Ткаля[1], В.С. Свинцицкий[1], С.В. Неспрядько[1], А.Н. Грабовой[1], Н.Ю. Лукьянова[2], В.Ф. Чехун[2]
[1]Национальный институт рака, г. Киев
[2]Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев

Цель исследования: изучение гормонообусловленности и гормонозависимости злокачественных опухолей яичника (ЗОЯ), клинической, прогностической и терапевтической значимости гормонального рецепторного статуса (ГРС) опухолевых клеток и его корреляции с клинико-морфологическими показателями ЗОЯ.

Материалы и методы

В ретроспективном исследовании приняли участие 303 больные с ЗОЯ разного гистогенеза I–IV стадии; изучена частота сопутствующих гиперпластических процессов эндометрия у пациенток всех возрастных периодов. Проведено иммуногистохимическое исследование парафиновых блоков операционного материала 284 больных для изучения ГРС опухолей разного морфологического генеза и определения гормонально-рецепторного фенотипа серозного рака яичника (РЯ). Иммуногистохимическое исследование экспрессии HER-2/neu и VEGF в опухолевых клетках выполнено на блоках операционного материала 104 больных серозным РЯ III стадии. Оценена общая, безрецидивная выживаемость и прогноз у пациенток с серозным РЯ в зависимости от гормонально-рецепторного фенотипа, HER-2/neu- и VEGF-статуса опухолей.

В проспективном исследовании приняла участие 41 больная с рецидивом серозного РЯ (основная группа) и 35 пациенток с хирургической менопаузой (контрольная группа), оперированных по поводу доброкачественной патологии матки. Изучен и сопоставлен гормональный гомеостаз пациенток двух групп. Проведено иммуногистохимическое исследование блоков операционного материала для изучения молекулярно-биологических особенностей серозного РЯ и функциональных кист яичника.

В экспериментальном исследовании *in vivo* использованы 72 крысы-самки линии Wistar, которым произведена внутрибрюшинная перевивка эстроген- и прогестерон-рецепторпозитивной асцитной формы опухоли яичника (ОЯ). Изучена противоопухолевая активность агониста гонадотропин-рилизинг-гормона трипторелина и ингибитора ароматазы экземестана в монотерапии и в комбинации с цисплатином на модели перевиваемой злокачественной асцитной эстроген- и прогестерон-рецепторпозитивной ОЯ; исследован лечебный патоморфоз и экспрессия VEGF в опухолевых клетках яичника; проанализирована выживаемость крыс с перевиваемой ОЯ при использовании лекарственных средств в монотерапии и в политерапии цитостатика с гормональными препаратами.

Результаты

Наличие сопутствующих гиперпластических процессов эндометрия выявлено у 60,0% больных с ЗОЯ с одинаковой частотой в разные возрастные периоды. У 65,0% пациенток диагностирована комплексная неатипическая гиперплазия эндометрия как результат хронических дисгормональных нарушений.

Положительный ГРС отмечен в серозном (рецепторы к эстрогенам (РЭ) – 66, 4%, рецепторы к прогестерону (РП) – 63,4%, рецепторы к тестостерону (РТ) – 53,0%), муцинозном РЯ и в опухолях стромы полового тяжа с высокой экспрессией всех стероидных рецепторов. Однако наибольший процент рецепторположительных опухолей выявлен у больных с муцинозным РЯ (РЭ – 88,0%, РП – 84,0%, РТ – 60,0%) и с опухолями стромы полового тяжа (РЭ – 74,1%, РП и РТ – 77,8%), что подтверждается установленной корреляционной связью между морфологическим строением опухолей и экспрессией рецепторов стероидных гормонов (РЭ – r=0,4, РП – r=0,4, РТ – r=0,3; p<0,05) и достоверными различиями между частотой экспрессии РЭ и РП в опухолях различного гистологического типа (p<0,05).

Отмечена прямая связь между экспрессией РЭ, РП в ЗОЯ и возрастным периодом больных (r=0,3 для РЭ и РП; p<0,05) и слабая корреляция со стадией заболевания (РЭ – r=-0,3, РП – r=-0,2; p<0,05). Показано отсутствие влияния неоадъювантной химиотерапии на частоту экспрессии стероидных рецепторов и не установлено корреляции со степенью дифференцировки ОЯ различного морфологического генеза (РЭ – r=-0,07, p=0,4; РП – r=0,02, p=0,8; РТ – r=0,05, p=0,4).

У больных серозным РЯ в постменопаузальный период отмечена наибольшая частота опухолей с позитивным гормонально-рецепторным фенотипом, особенно в поздней постменопаузе (52,4 и 39,0% соответственно; p<0,05). Установлена прямая корреляционная связь между гормонально-рецепторным фенотипом серозного РЯ и возрастным периодом больных (r=0,5; p=0,002), что позволяет предположить высокую чувствительность серозного РЯ как к эндогенным половым стероидам, так и к гормональной терапии больных в постменопаузальный период.

Однофакторный анализ показал достоверно низкую общую и безрецидивную выживаемость больных РЯ с опухолевой экспрессией РТ (p=0,035 и p<0,05 соответственно). По данным многофакторного анализа установлена достоверно низкая общая выживаемость больных с позитивным гормонально-рецепторным фенотипом серозного РЯ (29,5±3,4%),

чем у пациенток с негативным гормонально-рецепторным фенотипом опухолей (44,5±3,7%) (p<0,05). Позитивный ГРС (HR 1,4; 95% CI: 1,1–1,8), как и выраженная экспрессия РТ (HR 1,3; 95% CI: 1,1–1,9) в серозном РЯ, являются факторами неблагоприятного течения опухолевого процесса.

Позитивная экспрессия HER-2/neu в ОЯ наблюдалась у 61,6% больных, из них 46,2% – имели высокую степень и гиперэкспрессию этого маркера. У больных с HER-2/neu-позитивной опухолью установлена достоверно низкая общая (14,7±5,0%) и безрецидивная выживаемость (11,5±4,6%), чем у пациенток с HER-2/neu-негативным серозным РЯ (50,7±10,4 и 46,1±10,7% соответственно) независимо от ГРС опухолей (p=0,0015). Положительные HER-2/neu-опухоли (HR 1,8; 95% CI: 1,1–2,4), как и выраженная экспрессия РТ (HR 2,3; 95% CI: 2,0–3,4) независимо от HER-2/neu-статуса серозного РЯ, являются независимыми факторами неблагоприятного течения опухолевого процесса.

Позитивная экспрессия VEGF в опухолевых клетках наблюдалась у 44,2% больных серозным РЯ, из них у 32,7% больных отмечена гиперэкспрессия этого маркера.

При однофакторном и многофакторном анализе установлена достоверно низкая общая (10,9±6,0%) и безрецидивная выживаемость (4,8±3,8%) больных с VEGF-позитивной опухолью, чем у пациенток с VEGF-негативной (42,7±11,9 и 42,2±11,7% соответственно; p=0,03), независимо от гормонального рецепторного статуса серозного РЯ. Выраженная экспрессия РЭ, РП в VEGF-позитивной опухоли имеет неблагоприятное прогностическое значение у больных РЯ (p=0,003, p=0,002 соответственно). VEGF-позитивный серозный РЯ и выраженная экспрессия РЭ (HR 2,1; 95% CI: 1,4–3,2; p=0,003) и РП (HR 2,1; 95% CI: 1,1–3,0; p=0,002) в таких опухолях являются предиктивными факторами неблагоприятного течения опухолевого процесса.

Показатели гормонального гомеостаза больных с рецидивным РЯ не имели достоверных различий с таковыми у пациенток контрольной группы (p<0,05) и соответствовали референтным значениям уровней половых гормонов в постменопаузальный период.

Установлено, что у женщин контрольной группы экспрессия рецепторов стероидных гормонов, HER-2/neu и VEGF наблюдалась только в клетках функциональных кист яичника. Отмечена высокая частота экспрессии указанных маркеров как в клетках серозного РЯ (РЭ – 65,9%, РП – 63,4%, РТ – 56,1%, HER-2/neu – 65,9 и VEGF – 48,8%), так и в функциональных кистах яичника:

– фолликулярные кисты: РЭ – 75,0%, РП – 50,0%, РТ – 25,0%, HER-2/neu – 75,0% и VEGF – 50,0%;

– кисты желтого тела: РЭ – 61,5%, РП – 76,9%, РТ – 61,5%, HER-2/neu – 92,3% и VEGF – 69,2%.

Однако степень экспрессии этих маркеров была достоверно выше в серозном РЯ (33,7±4,9%, 29,5±4,8%, 23,7±4,1% и 38,5% против 10,0±3,3%, 12,6±4,1%, 10,0±3,8% и 18,6% соответственно; p<0,05).

Среди животных, пролеченных с помощью монотерапии цисплатином, трипторелином или экземестаном, наиболее выраженная антиангиогенная активность в клетках ОЯ отмечена при использовании гормональных препаратов (трипторелина – 39,4±1,9% и экземестана – 33,9±1,4%; p=0,003). Однако наиболее высокая степень лечебного патоморфоза в ОЯ наблюдалась при лечении цисплатином (11,7%; p=0,001). Комбинированное использование трипторелина и экземестана повысило антиангиогенную активность в клетках ОЯ (12,2±0,9%; p=0,001), достоверно не изменив показатели лечебного патоморфоза (22,1±0,4%; p=0,005) и выживаемости животных (32,2%; p=0,007), чем у крыс, пролеченных с помощью монотерапии трипторелином или экземестаном. Комбинированное применение цитостатика с трипторелином или экземестаном продемонстрировало достоверно высокие показатели лечебного патоморфоза (10,1±0,1% и 16,2±0,3% соответственно), антиангиогенной активности в клетках ОЯ (21,4±1,4% и 15,0±1,3% соответственно) и наиболее высокую выживаемость животных (100,0% и 85,7% соответственно), чем у крыс, пролеченных монотерапией цисплатином, трипторелином, экземестаном или комбинацией гормональных препаратов.

Выводы

Представленные результаты свидетельствуют о наличии общих факторов риска и механизмов гормонального патогенеза гормонозависимых доброкачественных заболеваний органов репродуктивной сферы и злокачественных опухолей яичника.

Установлены независимые факторы неблагоприятного прогноза серозного рака яичника (РЯ): постменопаузальный возраст больных; позитивный гормональный рецепторный статус опухолей (экспрессия всех стероидных рецепторов и позитивный гормонально-рецепторный фенотип серозного РЯ); HER-2/neu-позитивный и VEGF-позитивный статус опухолей.

Оценка уровней гормонов в сыворотке крови женщин постменопаузального возраста не дает полной информации о возможных вариантах развития патологических процессов, так как для реализации гормонального эффекта необходимо наличие достаточного уровня стероидных рецепторов в клетках тканей-мишеней.

Гормонотерапия повышает противоопухолевую активность цисплатина в яичниках крыс с перевиваемой злокачественной опухолью яичника.

Особливості анестезіологічного забезпечення при циторедуктивних операціях у хворих на рак яєчника

С.В. Ушаков, Л.Д. Сидоренко, А.С. Рекута, С.В. Неспрядько
Національний інститут раку, м. Київ

Циторедуктивні хірургічні втручання – це невід'ємний етап у комбінованому лікуванні хворих на рак яєчника. За останнє десятиліття погляди щодо підходів у хірургічному лікуванні пацієнток з раком яєчника змінились. Найбільшу увагу приділяють об'єму залишкової пухлини. Ураховуючи те, що у 80% випадків рак яєчника діагностують на III–IV стадії і пухлинний процес поширюється за межі внутрішніх статевих органів, є необхідність у виконанні комбінованих хірургічних втручань (з резекцією кишки, перитонектомією, спленектомією і т.д.). Це своєю чергою збільшує тривалість операції, об'єм крововтрати та вимагає певного рівня анестезіологічного забезпечення.

У Національному інституті раку розроблено протокол анестезіологічного забезпечення пацієнтів, яким виконують циторедуктивні втручання. Загальна анестезія, як правило, комбінується з епідуральною аналгезією – як під час операції, так і у післяопераційний період це доповнюється мультимодальною аналгезією, що включає в себе парацетамол, нестероїдні протизапальні препарати, опіати та епідуральну аналгезію. Такий підхід дозволяє значно зменшити дозу опіатів та прискорити активізацію хворих у післяопераційний період згідно із сучасними рекомендаціями ERAS.

Об'єм інфузійної корекції залежить від тривалості та об'єму циторедуктивного втручання, а також об'єму крововтрати, та становить 8–12 мл/кг/год. Доповнення процедури циторедуктивного втручання процедурою HIPEC супроводжується значними змінами у кровообігу та метаболізмі, а саме: збільшенням температури тіла, що у 20% випадків досягає 39 °С, розвитком та поглибленням метаболічного ацидозу, збільшенням продукції CO_2, а також зниженням загального судинного опору зі збільшенням серцевого індексу. Дані зміни потребують певної корекції від анестезіологічного забезпечення:

1) профілактика гіпертермії внутрішньовенним уведенням охолоджених розчинів, використання антипіретиків та зовнішнє охолодження пацієнта;
2) зміна параметрів штучної вентиляції легенів зі збільшенням хвилинного об'єму дихання для попередження гіперкапнії з внутрішньовенним уведенням $NaHCO_3$ для підтримання нормального рівня pH крові;
3) уведення вазопресора для відновлення загального судинного опору.

Для ефективної корекції зазначених вище змін необхідна наявність апаратури для:

- вимірювання та корекції температури тіла,
- поглибленого та інвазивного моніторингу гемодинаміки з вимірюванням пульсу та тиску,
- оцінювання газового складу та кислотно-основного стану крові.

Виконання наведеної вище програми терапії дозволяє уникнути перенавантаження пацієнта об'ємом рідини, яка вводиться під час анестезіологічного забезпечення, що дозволяє йому відновитись у максимально короткі строки після виконання циторедуктивних хірургічних втручань, у тому числі з використанням HIPEC.

Циторедуктивна хірургія та HIPEC (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) у комбінованому лікуванні рецидивного раку яєчника

М.Т. Фецич, Н.А. Володько, Р.Р. Ярема
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мета дослідження: вивчення клінічної ефективності застосування циторедуктивних втручань та гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC) у комбінованому лікуванні хворих на рак яєчників (РЯ) з імплантаційними метастазами, а також факторів прогнозу у таких хворих.

Матеріали та методи

Проведено аналіз ефективності застосування циторедуктивних втручань, HIPEC та системної хіміотерапії у комбінованому лікуванні 59 хворих на РЯ, що супроводжувався перитонеальним карциноматозом (49 хворих на рецидивний РЯ та 10 хворих на первинний РЯ). Середня тривалість останнього безрецидивного періоду до початку комбінованого лікування у хворих на рецидивний РЯ становила 16,2±24 міс (0,5–144 міс). З метою регресу інтраперитонеального рецидиву перед початком комбінованого лікування 22 (37,3%) хворим проводили неоад'ювантну хіміотерапію, у середньому 4±1,8 (від 2 до 8) циклів хіміотерапії.

Процедуру HIPEC проводили за «закритою» методикою протягом 90 хв з середньою інтраабдомінальною температурою 43,3±1,4 °С (від 39 до 44,5 °С) з використанням у платиночутливих випадках інтраперитонеально цисплатину у дозі 100 мг/м^2, у разі платинорезистентних рецидивів – цисплатину у дозі 75 мг/м^2 та доксорубіцину 15 мг/м^2.

Результати

Післяопераційні хірургічні ускладнення розвинулись у 26 хворих, 60-денна післяопераційна летальність становила 6,8%. Мінімальний термін диспансерного спостереження за пацієнтами після комбінованого лікування становив 10 міс, максимальний – 84 міс.

Медіана безрецидивної та загальної виживаності 59 хворих на РЯ, яким проводили CRS+HIPEC та системну хіміотерапію, становила 13,9 міс та 30,2 міс відповідно. Проведено монофакторний аналіз потенційних чинників прогнозу. Статистично вірогідним впливом на виживаність характеризувалися наступні: наявність асциту, хіміочутливість та тривалість безрецидивного періоду у хворих на рецидивний РЯ, перитонеальний індекс раку (PCI), ступінь повноти циторедукції, а також наявність екстраперитонеальних метастазів.

Висновки

Застосування тактики агресивного комбінованого лікування хворих на РЯ з перитонеальним карциноматозом з використанням циторедуктивних операцій та HIPEC демонструє прийнятні безпосередні результати та оптимістичні показники виживаності хворих. Більшість випадків післяопераційної летальності асоційовані з субмаксимальними показниками перитонеального індексу раку.

Лапароскопічні хірургічні втручання у хворих на рак шийки матки

К.В. Харченко[1], О.В. Поступаленко[2]
[1]Київський міський клінічний онкологічний центр
[2]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

На початку впровадження малоінвазивних хірургічних втручань у лікування хворих на рак шийки матки (РШМ) дослідницькі групи доводили можливість виконання адекватного об'єму лімфодисекції лапароскопічно, як референтний метод застосовували лапаротомну ревізію та, за потреби, видалення залишкових лімфатичних вузлів (ЛВ). У середньому їхня кількість збільшувалась на 2,8. Проте не було жодного випадку, коли у залишених ЛВ було діагностоване вторинне ураження. Більш пізніші публікації наводять результати щодо можливості видалення більшої кількості ЛВ лапароскопічно порівняно з відкритим доступом (25,5 проти 22) та зниження частоти локальних рецидивів (5,3% проти 17,2%).

Мета-аналіз Y.Z. Wang та співавторів (n=1539; 2015) доводить значно меншу інтраопераційну крововтрату (у середньому на 268,4 мл; p<0,01), зниження ризику післяопераційних ускладнень (OR [95% CI] = 0,46 [0,34–0,63]) та тривалості госпіталізації (у середньому на 3,22 доби; p<0,01) при лапароскопічних втручаннях порівняно з лапаротомними. Кількість видалених ЛВ, частота інтраопераційних ускладнень та чистота країв резекції суттєво не відрізнялись між групами. Показники загальної (HR [95% CI] = 0,91 [0,48–1,71]; p=0,76) та безрецидивної (HR [95% CI] = 0,97 [0,56–1,68]; p=0,91) виживаності були також без суттєвих відмінностей.

Результати опублікованих у 2018 р. досліджень LACC та NCDB поставили під питання онкологічну безпечність лапароскопічних втручань при РШМ.

За результатами проспективного рандомізованого трайлу LACC, лапароскопічна та робот-асистована радикальна гістеректомія була асоційована з вищою частотою рецидивів (HR [95% CI] = 3,74 [1,63–8,58]; p=0,002) та гіршою загальною виживаністю (HR [95% CI] = 6,00 [1,48–20,3]; p=0,004) порівняно з лапаротомним доступом у хворих на ранній РШМ.

Популяційне дослідження NCDB встановило відсутність різниці між групами щодо частоти параметральної інвазії, позитивних країв резекції чи ураженості ЛВ. Проте застосування малоінвазивних втручань було асоційоване зі зниженням виживаності (HR [95% CI] = 1,48 [1,10–1,98]), що негативно відбивається на тренді виживаності (зниження на 1% щороку).

Зважаючи хоча б на те, що результати досліджень LACC та NCDB були викладені скорочено у тезах та відсутні повноцінні текстові статті, що всебічно висвітлювали б зазначені трайли, наразі неможливо зробити остаточні висновки щодо їхніх результатів.

Застосування малоінвазивних хірургічних втручань у лікуванні хворих на РШМ залишається актуальним питанням, що потребує подальшого всебічного вивчення та визначення категорій пацієнток, у яких може безпечно та ефективно використовуватись.

Оцінювання регіонарних лімфатичних вузлів у хворих на рак ендометрія

К.В. Харченко[1], О.В. Поступаленко[2]
[1]Київський міський клінічний онкологічний центр
[2]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Наразі існують розбіжності стосовно тактики лікування раку ендометрія (РЕ), що найбільш виражено щодо питання лімфогенного метастазування. Дослідницькими групами PORTEC, GOG, SEPAL, ESMO, ESMO-ESTRO-ESGO описані шкали для виділення груп ризику. Розроблені численні прогностичні моделі, які перед- або післяопераційно дозволяють зробити припущення щодо можливості вторинного ураження лімфатичних вузлів (ЛВ). Жодна з них не отримала широкого впровадження у клінічну практику.

Метастатичне ураження ЛВ при РЕ є важливим фактором, що впливає на вибір ад'ювантного лікування та на прогноз перебігу онкологічного захворювання. Частота вторинного ураження ЛВ коливається від 11% (за результатами більш ранніх публікацій) до 22–24,8% (дослідження останнього десятиліття), що пояснюється використанням критеріїв GOG для визначення адекватного об'єму лімфодисекції (ЛД) – не менше 10 ЛВ. Аналогічна тенденція, за даними світової літератури, простежується і щодо поперекових ЛВ – частота їхнього ізольованого вторинного ураження становить 2,7–16,7%.

Згідно з результатами рандомізованих проспективних досліджень (MRC ASTEC trial 2009, Benedetti Panici P. et al., 2008), рутинна ЛД не впливає на виживаність. Альтернативним вирішенням питання хірургічного стадіювання ЛВ є концепція сигнального лімфатичного вузла (СЛВ). Застосування її у хворих на РЕ дозволяє виявляти метастатичне ураження значно частіше порівняно з ЛД (16,2% проти 5,1%), що приводить до зниження частоти рецидивів бокової стінки таза на 68% протягом 48 міс. Висока інформативність СЛВ підтверджується результатами трьох мета-аналізів (Bodurtha Smith A.J. et al., 2017, Lin H. et al., 2017 та How J.A. et al., 2018): частота ідентифікації СЛВ становила 81–87%, двосторонньої – 50–61%, для поперекових ЛВ – 6–17%, чутливість методики – 91–96%. Holloway R.W. та співавтори (2017) наводять рекомендації згідно з консенсусом Society of Gynecologic Oncology (SGO), присвяченим питанню СЛВ при РЕ, у якому зазначається, що СЛВ наразі є найбільш точною методикою визначення статусу ЛВ.

Необхідність хірургічного стадіювання ЛВ у хворих на РЕ залишається очевидною. Зважаючи на частоту ураження, заслуговують уваги не лише зовнішні здухвинні та затульні ЛВ, а й всі інші групи тазових ЛВ, а також поперекові ЛВ до рівня ниркових вен. Концепція СЛВ дозволяє перейти від максимально можливого об'єму ЛВ для повноцінного стадіювання РЕ до мінімально необхідного, без зайвих ризиків з хірургічного та онкологічного погляду.

Імунотерапія поширеного раку яєчника з використанням дендритно-клітинної вакцини: досвід застосування

Н.П. Ціп, Н.М. Врановська, В.С. Свінціцький, О.В. Скачкова, О.О. Горбач
Національний інститут раку, м. Київ

Рак яєчника (РЯ) є однією з найактуальніших проблем онкогінекології, що зумовлено складністю ранньої діагностики, прогностично несприятливим клінічним перебігом і високими показниками смертності. За експертною оцінкою Міжнародного агентства з вивчення раку, РЯ посідає сьоме місце у структурі захворюваності і четверте серед причин смертності, а в структурі пухлин жіночої репродуктивної сфери – відповідно четверте і перше місця. За даними GLOBOCAN, у 2018 р. зареєстровано близько 300 тис. нових випадків РЯ і 184 799 жінок померли від цього захворювання.

Така сама невтішна статистика і в нашій державі. За даними Національного канцер-реєстру, захворюваність на РЯ в Україні у 2012 р. становила 16,0 з тенденцією до підвищення у 2016 р. – 17,5 на 100 тис. жіночого населення. Подібна тенденція відзначена і в показниках летальності: 2012 р. – 8,5 і 2016 р. – 9,4 на 100 тис. жіночого населення. До 1 року після встановлення діагнозу помирає близько 30% жінок із вперше встановленим діагнозом. Протягом останніх п'яти років РЯ є однією з основних причин смертності від раку серед українських жінок.

Сучасні досягнення у лікуванні хворих на РЯ (хірургічні методики, нео- і ад'ювантна хіміо- та таргетна терапія) переважно спрямовані на застосування максимальних обсягів хірургічного втручання і залучення у якнайбільшу кількість методів протипухлинного впливу. Однак більше 15 клінічних досліджень, проведених за останні чверть століття, не покращили результатів лікування хворих на РЯ. Тому залишається відкритим питання, який шлях є оптимальним – розширення об'ємів хірургічних втручань, пошук нових хіміопрепаратів, профілактичні заходи чи нові лікувальні підходи?

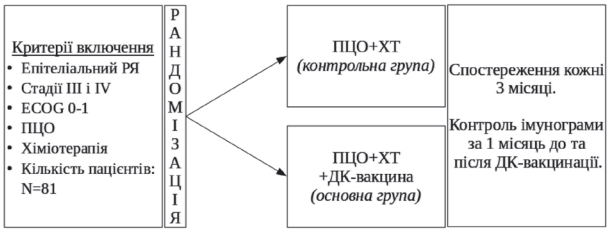
Одним з нових обнадійливих лікувальних підходів в онкології, що був відзначений Нобелівською премією 2018 р. у галузі медицини, є імунотерапія. РЯ вважається імуногенною пухлиною, що проявляє спонтанну протипухлинну імунну відповідь, тому в останні роки активно вивчаються можливості імунотерапії РЯ.

Одним із напрямків таких досліджень є вивчення специфічної активної імунотерапії на основі дендритних клітин (ДК).

Мета дослідження: вивчення ефективності нової ДК-вакцини у пацієнток із поширеним епітеліальним РЯ (ЕРЯ).

Матеріали та методи

Вісімдесят одна пацієнтка (середній вік – 52,8±11,8 року) з ЕРЯ (III та IV стадій) були включені у рандомізоване дослідження. До контрольної групи увійшли 40 жінок, яким була проведена первинна циторедуктивна операція (ПЦО) з подальшою ад'ювантною хіміотерапією (ХТ) за протоколом СР. До основної групи увійшла 41 жінка, які отримували додатково до аналогічного стандартного лікування імунотерапію з використанням ДК-вакцини (малюнок).



Використовували ДК, навантажені лізатом пухлинних клітин, оброблених екзогенними цитотоксичними лектинами з B.subtilis. ДК ($4{,}62\pm0{,}37\times10^6$) вводили хворим основної групи внутрішньовенно через 4 тиж після завершення стандартного лікування (1–3 цикли ДК-вакцинотерапії з інтервалом 6 міс між циклами).

Результати

Використання ДК-вакцини не супроводжувалося ускладненнями і сприяло збільшенню три- та п'ятирічної загальної виживаності. Аналіз Каплана–Мейера засвідчив достовірне покращання трирічної загальної виживаності хворих основної групи: 61% проти 34% у контрольній групі (F Cox-тест: p<0,02), HR 0,45; 95: CI=0,24–0,85, та п'ятирічної виживаності: 58% проти 23% у контрольній групі (F Cox test: p<0,01), HR 0,42; 95: CI=0,23–0,77 (таблиця).

Група хворих	Загальна виживаність, %				
	1 рік	2 роки	3 роки	4 роки	5 років
Основна	100	76	61	59	58
Контрольна	77	61	34	28	23
Статистичні відмінності між групами (F-Cox test)	-	p<0,05	p<0,02	p<0,02	p<0,01
	Безрецидивна виживаність, %				
	1 рік	2 роки	3 роки	4 роки	5 років
Основна	77	55,6	42	35	35
Контрольна	65	43	19	10	5
Статистичні відмінності між групами (F-Cox test)	p<0,13	p<0,18	p<0,06	p<0,05	p<0,03

Висновки

Отже, проведене дослідження свідчить про ефективність та безпечність імунотерапії з використанням ДК-клітинної вакцини у лікуванні хворих із поширеним епітеліальним раком яєчника (ЕРЯ).

Сьогодні обговорюються дві основні тенденції імунотерапії раку з використанням ДК-вакцин: впровадження ДК-вакцин нового покоління з підвищеною імуногенністю та поєднання ДК-вакцинації з іншими методами лікування раку. Ми підтримуємо гіпотезу про те, що імунотерапія з використанням ДК-вакцини найефективніша у пацієнтів із низьким пухлинним навантаженням, тобто у випадку пацієнток із ЕРЯ – це підтримувальна терапія після первинного лікування.

Разом із тим слід пам'ятати, що прийнятий сьогодні термін «епітеліальний рак яєчника» об'єднує пухлини, що відрізняються за біологією та клінічним перебігом. Сьогодні вже виділяють чотири молекулярні підтипи найагресивнішого низькодиференційованого серозного раку яєчника, що суттєво відрізняються за головним онкологічним критерієм – виживаністю пацієнтів. Однак стандарти лікування не враховують ці особливості, тому продовження вивчення імунотерапії раку яєчника є актуальним як для визначення оптимальних режимів імунотерапії, так і для формування груп пацієнток, у яких це лікування буде ефективним.

Можливості методу тривимірної енергетичної допплерографії у проведенні диференціальної діагностики ізольованих форм аденоміозу та аденоміозу у поєднанні з лейоміомою матки

К.В. Яковенко, В.С. Сухін

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва» НАМН України», м. Харків

Мета дослідження: вивчення показників об'ємного кровотоку тіла матки у жінок репродуктивного віку, хворих на різні форми аденоміозу, у тривимірному ангіорежимі для пошуку об'єктивних диференційно-діагностичних критеріїв даної патології.

Матеріали та методи

До основної групи дослідження увійшли 46 жінок у віці від 18 до 45 років, яким під час ультразвукового обстеження органів малого таза за стандартною методикою у двовимірному режимі був встановлений діагноз аденоміозу (АМ) 1–2-го ступеня. З 46 обстежених пацієнток у 23 (50%) випадках діагностували ізольований аденоміоз і у 23 (50%) випадках – аденоміоз у поєднанні з лейоміомою матки (ЛМ). Причому у всіх спостереженнях лейоміома матки поєднувалася з вогнищевою формою АМ. До групи порівняння увійшли 111 здорових жінок у віці від 18 до 45 років.

Дослідження гемодинаміки тіла матки жінок обох груп було проведено у режимі тривимірної ангіографії з використанням функції енергетичного картування і опції VOCAL (Virtual Organ Computer – aided Analysis) шляхом обчислення:

- індексу васкуляризації (VI), який характеризує відсоткове співвідношення судин у певному обсязі тканин;
- індексу кровотоку (FI), який характеризує інтенсивність кровотоку, що демонструє обсяг клітин крові, який переміщається у судинах на момент дослідження;
- васкуляризаційно-потокового індексу (VFI), який є показником перфузії органа.

Результати

Було встановлено, що у жінок основної групи і групи порівняння показники об'ємних індексів кровотоку зберігали статистично значущу динаміку змін, які залежать від фаз менструального циклу (МЦ): їхні значення були мінімальними у ранній проліферативній фазі МЦ, досягаючи свого максимуму у середній секреторній фазі за рахунок розвитку жовтого тіла у яєчнику і зменшуючись до пізньої секреторної фази МЦ. Достовірних відмінностей показників VI, FI, VFI тіла матки у жінок з різними видами АМ не виявлено.

Установлено достовірні відмінності перфузії матки жінок з АМ у поєднанні з лейоміомою матки у формі підвищення індексів васкуляризації порівняно з ізольованою формою АМ.

Однак, незважаючи на це, всі вони були достовірно нижче, ніж у групі порівняння, причому це стосується як ізольованої форми АМ, так і АМ у поєднанні з лейоміомою.

Висновки

Отримані результати вивчення показників індексів об'ємного кровотоку (VI, FI, VFI) тіла матки жінок з ізольованим аденоміозом (АМ) різних форм та АМ у поєднанні з лейоміомою матки дозволять, з одного боку, підвищити точність ультразвукової діагностики АМ на підставі констатації значного зниження даних індексів порівняно з такими у здорових жінок. З іншого – дозволять значно підвищити рівень проведення диференціальної діагностики між вузловою формою АМ і вузловою лейоміомою матки на підставі діагностики гіповаскуляризації міометрія при АМ. Також зниження показників вивчених індексів порівняно з нормою у жінок з лейоміомою матки свідчить про поєднання лейоміоми з АМ.

Отже, застосування тривимірних технологій у поєднанні з двовимірною ехографією, по-перше, дозволяє підвищити рівень ультразвукової діагностики АМ за рахунок об'єктивізації отриманих даних дослідження і констатації гіповаскуляризації міометрія у хворих з аденоміозом, а по-друге, виключає суб'єктивний підхід і гіпердіагностику даної патології.

VITRUM® Prenatal Plus

Вітаміни, яким я довіряю

Містить йод та фолієву кислоту,

що знижує ризик виникнення вроджених вад розвитку у дітей [1,2]

Виготовлено в США

Комплекс вітамінів та мінералів для жінок під час вагітності та у період годування груддю

1 таблетка масою 1470 мг містить:

Вітамін А	0,86 мг	D-біотин	30,0 мкг
Бета-каротин (20%)	1,5 мг	Пантотенова кислота	7,0 мг
Вітамін В1	3,0 мг	Йод	150,0 мкг
Вітамін В2	3,4 мг	Кальцій	200,0 мг
Вітамін В3	20,0 мг	Магній	25,0 мг
Вітамін В6	3,0 мг	Залізо	32,0 мг
Вітамін В12	4,5 мкг	Мідь	2,0 мг
Вітамін D3	10,0 мкг	Цинк	18,0 мг
Вітамін Е	30,0 мг	Марганець	3,3 мг
Вітамін С	120,0 мг	Селен	25,0 мкг
Фолієва кислота	400,0 мкг	Хром	25,0 мкг

Takeda

1.World Health Organization/Food and Agriculture Organization. Vitamin and mineral requirements in human nutrition, 2nd ed.: WHO/FAO, 2004 . 2. European Food Safety Authority (2006) Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals by the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) and Scientific Committee on Food (SCF). Parma: European Food Safety Authority.

UA/VITR/1118/0027. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. ТОВ «Такеда Україна», 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, (044) 390 09 09, www.takeda.ua

Диклоберл®

diclofenac sodium

ВАШ ВИБІР[6]

93,9%* **„Золотий" стандарт протизапальної терапії![1]**

- Збалансований інгібітор ЦОГ[2]**
- Більша ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама[3]
- Показує однакову переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом[4]
- Не впливає на метаболізм хряща[5]**
- Можливість індивідуального підбору дози[6]
- Наявність ін'єкційної форми, ретардних капсул та ректальних свічок[6]
- В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує менший ризик гастро-інтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)[7]

*** інгібування простагландину E_2[8]**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А В05.

Склад:
Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканиню 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 (супозиторії 100, 50 мг). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингітонзилітi, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75). Ниркова та біліарна коліки, біль та набряк після травм і операцій (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі). Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II–IV). Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда. Проктит (для форми Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг).

Спосіб застосування та дози. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу (Диклоберл® пігулки, супозиторії та ретард). Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми (таблетки, супозиторії). Препарат Диклоберл® N 75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад коліки) добову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг для Диклоберлу N75 та 200 мг для Диклоберлу супозиторії. Для лікування первинної дисменореї сумарна добова доза для Диклоберлу супозиторії не має перевищувати 200 мг/добу.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунку, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахливі сновидіння, безсоння.

За повною детальною інформацією звертайтесь до інструкції для медичного застосування, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 №105). **Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

---

[1] *Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan;28(1):163-78.*

[2] *Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 7563–7568, June 1999, Pharmacology.*

[3] *Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol 1998 Oct;37(10):1142.*

[4] *Dreiser RL, Le Parc JM, Velicitat P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. Inflamm.res. 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.*

[5] *Blot L, Marcelis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. British Journal of Pharmacology (2000) 131, 1413 — 1421.*

[6] *Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® 50 таблетки від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 №105).*

[7] *Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociacion Espaniola de Gastro-enterologia (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006;55,1731-1738.*

[8] *A Van Hecken, JI Schwartz, M Depre, I De Lepeleire, A Dallob, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Arnout, PH Wong, DL Ebel, BJ Gertz and FJ De Schepper J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. Clin. Pharmacol. 2000; 40: 1109*

*** Дослідження "in-vitro".*

За додатковою інформацією про препарат звертайтесь 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

BERLIN-CHEMIE MENARINI

PП NUA/9701/01/01, NMA/9701/02/01, NUA/9701/02/02, NMA/9701/04/01

UA-DICL-01-2018-V1-Print. Затверджено 04.01.2018