

# Здоровье женщины

ISSN 1992-5921

№1 (137) '2019

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ  
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



**ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ:  
АКУШЕРСКИЙ СЕПСИС** 10

**ВОПРОСЫ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА  
И АНЕМИИ В РЕКОМЕНДАЦИЯХ  
ВОЗ-2017** 32

**ЭНДОМЕТРИОЗ  
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО  
РУБЦА** 44

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ  
ПРЕЭКЛАМПСИИ У ЖЕНЩИН  
С ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ  
ДИСФУНКЦИЕЙ** 78

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ  
К РОДРАЗРЕШЕНИЮ ЖЕНЩИН  
С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО  
РОСТА ПЛОДА НА ФОНЕ  
ПРЕЭКЛАМПСИИ** 92

**ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ  
ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ  
У ЖЕНЩИН ПРИ ПРИМЕНЕНИИ  
ВРТ** 125



- ✿ Знижує тонус міометрія<sup>4</sup>
- ✿ Поліпшує плацентарний кровотік<sup>4</sup>
- ✿ Профілактика вкорочення шийки матки<sup>4</sup>
- ✿ Забезпечує нейропротекторний ефект<sup>4</sup>

## СУЧАСНІ ФОРМИ МІКРОНІЗОВАНОГО НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ

**ШВИДКА ТА МАКСИМАЛЬНА БІОДОСТУПНІСТЬ  
ЗА БУДЬ-ЯКОГО СПОСОБУ ЗАСТОСУВАННЯ<sup>1</sup>**



Єдина зареєстрована вагінальна форма прогестерону до 36-го тижня вагітності<sup>2,3</sup>

Сублінгвальна форма – швидка дія<sup>1</sup>

Вагінальна форма – довготривала дія до 24-х годин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Таблетки вагінальні № 30. Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 20 мг, 100 мг 100 мг з микронізованого ліридину, поліуретану, поліакрилату з дисперсним прогестероном, порушення менструального циклу, болісної міометрії, ановуляторний цикл, перименструальний синдром, дисфункціональні маточкі кровотіки, ендометриоз малю, диспармія, вагітні в загрозовій зоні, нестерпність потові, базальна температура вільного періоду, а також у гормональній замісній терапії й у програмі штучного запліднення, побічні реакції під час застосування вагінальної таблетки. Листини шийки матки прогестерон, ідентичний ендометриуму гормону, побічні ефекти спостерігалися спорадично. В окремих випадках зазначена симптоматика порушення кон'юнктивної очної слизу, запалення слизової оболонки носа, головний біль і вагітні вкорочення шийки матки пошуку інструкції. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, вагітні в тримістрах вагітності. Реєстраційне посвідчення № ІА/244405/01, № ІА/244405/02, № ІА/244405/03.

<sup>2</sup> Таблетки сублінгвальні № 30. Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг, показання: лікування ендометриозу, дисфункції прогестерону у формі порушення менструального циклу, вторинної аменореї, ановуляторний цикл, перименструальний синдром, функціональні маточкі кровотіки, за штучного запліднення, базальна температура вільного періоду, нестерпність потові, значного мейозування й вагітні мимовільного аборту за рефракту прогестерону, недостатності жовтого тіла, вторинної аменореї, для запліднення ендометриозу в клініці, не приймати історично малю, під час гормональній замісній терапії. Побічні реакції: у подальшому вигодах зазначили симптоматика, порушення кон'юнктивної очної слизу, запалення слизової оболонки носа, підвищена чутливість до компонентів препарату, період годування грудью, підозрювана або підтверджена нестерпність груддей або статевих органів, незначені кровотіки зі статевих шляхів. Реєстраційне посвідчення: № ІА/244405/01.

<sup>3</sup> Л. Хомік Н. В. Клініко-фармакологічне дослідження порівняння порівняння форм мікронізованого прогестерону, застосованого в період вагітності. // В. Ж. Здоров'я жінки. – 2014. – № 4 (103). – С. 28–35. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Лютенал, таблетки вагінальні. 3. Інформаційний станок на лютеїні. 2018. 4. В. Хомік Н. А. Цілісність застосування мікронізованого прогестерону І. А. Борчук І. Здоров'я жінки. Україна. Тематичний номер «Здоров'я жінки». Київ: «Лікарська Репродуктивна» – 2018. – № 2. – С. 10-11.

<sup>4</sup> Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я. Підлягає розповсюдженню на семінарах, конференціях, симпозіумах і медичній практиці.



**ADAMED**  
Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Польща.  
Публічний фармацевтичний завод Польща А.Т., Польща.  
Завантажено: ТОВ «АДАМЕД», Польща.



# ДОРАМІЦИН

16-членний макролід природного походження<sup>1</sup>

СПІРАМІЦИН –  
препарат  
вибору  
в період  
вагітності<sup>1</sup>



spiramycin 3 000 000 MO

Дотепер не було виявлено ніяких тератогенних чи фетотоксичних ефектів при широкому застосуванні препарату вагітним жінкам<sup>1</sup>

Антибактеріальна, протизапальна та імуномодулююча дія<sup>1,2</sup>  
Лікування інфекцій у вагітних<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Інструкція. <sup>2</sup> Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. УДК 616. 2007 год. (<http://www.antibiotic.ru/books/macrolid/mcd11.shtml>)

**ДОРАМІЦИН. Склад:** діюча речовина: spiramycin; 1 таблетка – 3 000 000 МО. **Показання.** Лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до спіраміцину: підтверджений тонзиліфарингіт; гострий синусит; суперінфекція при гострому бронхіті; негоспітальна пневмонія; інфекції шкіри з доброякісним перебігом; інфекції ротової порожнини; негонококові генітальні інфекції; токсоплазмоз у вагітних жінок. **Протипоказання.** Дораміцин протипоказаний: пацієнтам з гіперчутливістю до спіраміцину або однієї з допоміжних речовин препарату; пацієнтам, які належать до групи ризику подовження QT-інтервалу. В комбінації з лікарськими засобами, які викликають шлуночкову тахікардію типу «пруєт». **Побічні реакції.** Диспепсія, зокрема біль у шлунок, нудота, блювання, діарея. Висипання, кропив'янка. Транзиторна парестезія, головний біль, запаморочення, загальна слабкість. Подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, шлуночкова тахікардія. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** АБДІ БІРАХІМ Ілч Санай ве Тіджарет А.Ш., Туреччина; УОРЛД МЕДИЦИН ІПЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ІПЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **ЗАТВЕРДЖЕНО** Наказ МОЗ України №77 від 09.02.2016 р. РП №УА/14899/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



**WORLD MEDICINE**  
Pharmaceutical Company

Тел.: (044) 495 25 30 / e-mail: [info@wm-marketing.com.ua](mailto:info@wm-marketing.com.ua)

[www.worldmedicine.ua](http://www.worldmedicine.ua)

**ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 1 (137)/2019**

## УЧРЕДИТЕЛИ

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика (НМАПО)  
ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА  
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН 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](http://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 №23678-13518 ПР від 04.01.2019 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» реферировается  
Институтом проблем регистрации информации  
НАН Украины*

*Журнал «Здоровье женщины» включен  
в международные наукометрические базы,  
а также в реферативную базу данных «Україніка наукова»*

## РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской академии  
последипломного образования  
им. П.Л. Шупика. Протокол № 2 от 13.02.2019 г.

Подписано к печати 28.02.2019 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

© Национальная медицинская академия  
последипломного образования им. П.Л. Шупика, 2019  
© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии  
НАМН Украины», 2019  
© Щербинская Е.С., 2019  
© Бахтиярова Д.О., 2019

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА  
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика 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. П.Л. 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. Венцовский**, 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. Венцовский  
И. Б. Венцовская  
И. Б. Вовк  
Ю. В. Вороненко  
В. А. Владимиров  
Н. И. Геных  
И. З. Гладчук  
Е. П. Гнатко  
О. В. Горбунова  
З. М. Дубоссарская  
Т. Д. Задорожная  
В. Н. Зарожан  
С. О. Иванюта  
Т. В. Лещева  
И. С. Лукьянова  
Л. Г. Назаренко  
Л. И. Омельченко  
С. П. Писарева  
В. А. Потапов  
А. Г. Ротников  
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

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: **74598**

# СОДЕРЖАНИЕ 1 (137)/2019

## ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

|  |    |
|--|----|
| Акушерський сепсис (Клінічна лекція)<br>Т.Г. Романенко, С.О. Дубров, О.М. Суліменко,<br>Є.М. Суліменко ..... | 10 |
|--|----|

## АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

|  |    |
|--|----|
| Диференційований підхід до призначення<br>гормональної терапії у II триместрі гестації у<br>вагітних після екстракорпорального запліднення<br>О.В. Кравченко ..... | 28 |
| Питання залізодефіциту та анемії<br>в Рекомендаціях ВООЗ-2017<br>В.І. Медведь, Н.Б. Степура .....  | 32 |

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

|  |    |
|--|----|
| Вітамінно-мінеральні комплекси у профілактиці<br>репродуктивних втрат та ускладнень вагітності<br>В.І. Пирогова, О.О. Ошуркевич, І.І. Охаська .....                  | 36 |
| Клінічний досвід застосування різноманітних<br>підходів до комплексної та превентивної терапії<br>функціональних кіст яєчників<br>О.М. Макачук, Н.І. Матвійків ..... | 40 |

## Эндометриоз післяопераційного рубця (Випадок з практики)

|   |    |
|---|----|
| О.В. Голяновський, І.В. Ключко, І.А. Губар,<br>Д.В. Кульчицький ..... | 44 |
|---|----|

## Порівняльна оцінка результативності різних схем застосування природних флавоноїдів Протефлазиду у терапії цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (CIN) легкого та помірного ступеня, асоційованих з генітальною папіломавірусною інфекцією

|   |    |
|---|----|
| В.В. Камінський, А.А. Суханова, М.Н. Шалько,<br>В.В. Суменко, Ю.В. Лавренюк ..... | 48 |
|---|----|

## Обґрунтування застосування Дораміцину для ерадикації мікрофлори, асоційованої з бактеріальним вагінозом

|  |    |
|--|----|
| П.В. Федорич, Г.І. Мавров, Вл.В. Подольський ..... | 55 |
|--|----|

## АКУШЕРСТВО

### Polymorphic variants of detoxification genes and possible gestational complications in pregnant women with retrochorial and retroplacental hematomas

|                      |    |
|----------------------|----|
| М.І. Rymarchuk ..... | 61 |
|----------------------|----|

## 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

Комбінація широкого спектра дії  
для ефективного лікування вагініту\*

З активні речовини\*

Ністатин  
Неоміцин  
Поліміксин В

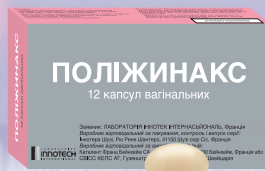
Бактерії  
Грам +



Бактерії  
Грам -



Гриби роду  
*Candida*



**ПОЛІЖИНАКС**

Застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 днів, профілактичний курс – 6 днів.



**ПОЛІЖИНАКС ВІРГО**

Для застосування у дитячій гінекологічній практиці.

Вміст 1 капсули вводиться інтравагінально (попередньо відірвавши кінець капсули) перед сном протягом 6 днів поспіль.

РП Поліжинакс NUA/01930/01/1 Наказ МОЗ 29.12.14 № 1019  
РП Поліжинакс Вірго NUA/7254/01/01 Наказ МОЗ 07.08.14 № 545

**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, абортom;
- перед і після діатермокоагуляції шийки матки;
- перед пологами.



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 препарату дивіться на стор. 9

# флебодіа

600 МГ діосмін

Дві проблеми – одне рішення!

**Полегшення симптомів лімфовенозної недостатності**<sup>1,2,3</sup>  
біль • тяжкість • трофічні розлади

1 таблетка  
на добу



**Швидке зменшення симптомів геморою**<sup>3,4,5,6</sup>  
біль • набряк • кровотеча

3 таблетки  
на добу

## Флеботонік та ангіопротектор<sup>3</sup>

1. R. Barbe Etude de la durée d'action du Diovenor avec contrôle par pléthysmographie, Tribune médicale, 1988, n°270, p49-50.  
2. Cazaubon M. et al. Etude comparative d'acceptabilité, d'efficacité et de tolérance de deux formes galéniques de diosmine 600 mg, dans le traitement des symptômes de la maladie veineuse chronique. Angiologie, 2011, vol.63, n°2.  
3. 5mPC 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. Debieu P., Denis J. Traitement des signes fonctionnels de la crise hémorroïdaire aiguë: Essai multicentrique, randomisé, diosmine d'hémisynthèse versus association extrait de Ginkgo biloba-heptaminol troxerutine. Med Chir Dig 1996; 25 (5) : 259-64.

Склад лікарського засобу: 1 таблетка містить діосмін, що відповідає діосміну безводного чистого 600 мг. Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код АТС C05C A03. Показання для застосування: для полегшення симптомів, обумовлених лімфовенозною недостатністю, таких як відчуття тяжкості у нижніх кінцівках, біль, трофічні розлади; у комплексному лікуванні загострення геморою; як додатковий метод лікування підвищеної ламкості капілярів, порушення мікроциркуляції. Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування. При хронічній лімфовенозній недостатності: 1 таблетка на день вранці перед сніданком. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Тривалість лікування залежить від показань до застосування та від стадії захворювання. Середня тривалість лікування складає 2 місяці. При гострому геморої: 2-3 таблетки на день під час прийому їжі протягом 7 днів, у разі необхідності, лікування продовжують по 1 таблетці 1 раз на добу до 1 – 2 місяців. Якщо після лікування геморою залишилися симптоми 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.

Рестраційне 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 1 (137)/2019

**Доцільність та необхідність застосування вітамінно-мінерального комплексу під час вагітності**  
Т.Г. Романенко, Г.М. Жалоба, Л.Ю. Стаселович,  
Т.В. Довбня..... 64

**Профілактика та лікування акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з аденоміозом**  
Н.Я. Скрипченко, О.М. Павлова ..... 69

**Харчування матері як індикатор метаболічного контролю вагітності**  
І.А. Жабченко, С.В. Тертична-Телюк,  
О.Р. Сюдмак ..... 74

**Прогнозування прееклампсії у жінок з ендотеліальною дисфункцією**  
Д.О. Говсеєв ..... 78

**Досвід застосування препарату Магнефар В<sub>6</sub> в акушерській практиці**  
О.А. Диндар ..... 82

**Фактори ризику затримки росту плода у вагітних із артеріальною гіпертензією**  
Ю.Я. Круть, О.В. Дейніченко ..... 88

**Сучасні підходи до розродження жінок із затримкою внутрішньоутробного росту плода на тлі прееклампсії**  
Н.Ю. Бисага ..... 92

## **ГИНЕКОЛОГИЯ**

**Досвід відновлення нормоценозу піхви при лікуванні бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку**  
В.О. Бенюк, Т.Р. Никонюк, Т.В. Ковалюк ..... 96

**Вплив медикаментозної корекції на морфологічні зміни лейоміоми матки**  
О.О. Литвак ..... 101

**Роль прозапальних механізмів у виникненні системних порушень у пацієнток з хронічним тазовим болем**  
Л.П. Грек ..... 105

**Пошук нових методів лікування та профілактики атрофічного вагініту у період постменопаузи**  
С.Є. Косілова ..... 110

**Ефективність запропонованої комплексної етапної персоніфікованої терапії у жінок репродуктивного віку із поєднаною патологією матки – лейоміомою та аденоміозом**  
М.Б. Запорожченко, А.В. Сидоренко ..... 114

**Патогенетичні підходи до профілактики перитонеальних тазових спайок**  
А.А. Суханова, Н.Я. Ратушняк, О.О. Сорокіна ... 120

## **БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ**

**Особливості формування тривожних розладів у жінок при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій**  
О.О. Берестовий..... 125

**Порівняння протоколів підготовки ендометрія у циклах допоміжних репродуктивних технологій із застосуванням ооцитів донора у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію**  
Г.В. Стрелко, В.В. Уланова ..... 128



# Bionorica®

## Порушення менструального циклу?

# Циклодинон®

- нормалізує менструальний цикл<sup>1</sup>
- відновлює гормональну рівновагу<sup>2</sup>
- не містить гормонів<sup>3</sup>



**Таблетки, вкриті оболонкою:** 1 таблетка містить 4 мг екстракту плодів прутняку звичайного нативного сухого (Fructus 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 (Fructus Agni casti) (7-11 : 1), (екстрагент етанол 70 % (об/об), **Показання.** Порушення менструального циклу (або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла. **Застосування.** Препарат прийняти по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Противпоказання.** 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 груддю.** Не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю (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'яки, набряку Квінке, утруднення дихання та костання.

- В.П. Сметлік, Л.Б. Бугаєва Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва. Журнал «Проблеми репродукції», том 11, 5/2005, стр. 50-54
- W. Wuttke et al 1997, Geb Fra 57, 569-574
- 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<sup>1-3</sup>
- потенціювання протизапальної терапії<sup>4</sup>



**Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою:** 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. **Краплі оральні:** 100 г крапель містить 29 г водно-спиритового екстракту (1:1,6) з лікарських рослин: трави золототисячника 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; хронічній ниркової інфекції; захворюваннях нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Противпоказання.** 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 - Мельвель 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 мочеполовой 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. Современ. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоровье мужчины, 3(30): 85-90.

**Виробник:** 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.



**HEALTH OF WOMAN 1** (137)/2019

**FOUNDERS**

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

SI «INSTITUTE OF PEDIATRICS, OBSTETRICS  
AND GYNECOLOGY NAMS OF 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,  
editors or site: [www.medexpert.org.ua](http://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  
KB №23678-13518 IIP 04.01.2019

*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 pub-  
lications 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 Education Named after PL Shupyk  
Protocol №2 from 13.02.2019.

Passed for printing 28.02.2019

Articles published in the journal

«Health of Woman» – reviewed. Authors are responsible for  
accuracy of the facts and other information in the publication.

Advertisers are responsible for the content of advertising, as well  
as those appearing in the advertisement information requirements  
of the law. The editors and publishers are not responsible for the  
accuracy of the information published in promotional materials.

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

Reprinting material only with the written permission of the  
publisher.

When reprinting reference to the journal

«Health of Woman» is obligatory.

**Imagesetter and Printing**

«Aurora-print»,

Kyiv, Radistov str, 64, tel. (044) 550-52-44

© National Medical Academy of Postgraduate Education-  
Named after PL Shupyk, 2019

© SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics  
and Gynecology NAMS of Ukraine», 2019

© E.S.Shcherbinskaya, 2019

© D.O.Bakhtiyarova, 2019

NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE

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

NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION  
NAMED AFTER PL SHUPYK 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 mem-  
ber 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 Perinatol-  
ogy 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. Tsyapkun

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



# TABLE OF CONTENTS №1 (137)/2019

## **DISTANCE LEARNING**

---

### **Obstetric sepsis (Clinical lecture)**

T. Romanenko, S. Dubrov, Y. Sulimenko,  
O. Sulimenko..... 10

## **TOPICAL ISSUES**

---

### **Differentiated approach to the appointment of hormone therapy in the second trimester of gestation in pregnant women after IVF**

O.V. Kravchenko ..... 28

### **Iron deficiency and anemia in the WHO 2017 recommendations**

V.I. Medved, N.B. Stepura..... 32

## **FOR PRACTICING PHYSICIANS**

---

### **Vitamin and mineral supplements in the prevention of reproductive losses and pregnancy complications**

V. Pyrohova, O. Oshurkevich, I. Okhabska ..... 36

### **Clinical experience with a variety of approaches to comprehensive and preventive treatment of functional ovarian cysts**

O.M. Makarchuk, N.I. Matviyuk..... 40

### **Postoperative scar endometriosis**

O.V. Golyanovskiy, I.V. Kluzko, I.A. Gubar,  
D.V. Kulchytskyi..... 44

### **Comparative evaluation of drug use effectiveness in the therapy of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) of mild to moderate degrees associated with genital papillomavirus infection**

V.V. Kaminskiy, A.A. Sukhanova, M.N. Shalko,  
V.V. Sumenko, Y.V. Lavrenjuk..... 48

### **Justification of the use of Doromycin for the eradication of microflora associated with bacterial vaginosis**

P.V. Fedorych, G.I. Mavrov, V.I. Podolsky..... 55

## **OBSTETRICS**

---

### **Polymorphic variants of detoxification genes and possible gestational complications in pregnant women with retrochorial and retroplacental hematomas**

M.I. Rymarchuk ..... 61

### **Expediency and necessity of using vitamin and mineral supplementation in pregnancy**

T.G. Romanenko, G.M. Zhaloba, L.Yu. Staselovych,  
T.V. Dovbnia..... 64

### **Prevention and treatment of obstetric and perinatal complications in women with adenomyosis**

N.J. Skrypchenko, O.M. Pavlova ..... 69

### **Mother's nutrition as an indicator of metabolic control of pregnancy**

I.A. Zhabchenko, S.V. Tertychnaya-Telyuk,  
O.R. Sydmak..... 74

### **Preeclampsia forecasting at women with endothelial dysfunction**

D.O. Govseev ..... 78

### **The experience of the Magnefar B<sub>6</sub> application in obstetric practice**

O.A. Dyndar ..... 82

### **Risk factors of fetal growth restriction in pregnant women with arterial hypertension**

Yu.Ya. Krut, O.V. Deinichenko..... 88

### **Modern approaches to the degeneration of women with delayed fetal growth on the background of preeclampsia**

N.Yu. Bysaha ..... 92

## **GYNECOLOGY**

---

### **Experience of vaginal normocenosis recovery in the treatment of bacterial vaginosis in women of reproductive age**

V. Benyuk, T. Nykoniuk, T. Kovaliuk ..... 96

### **Influence of medicamental correction on morphological changes of leiomyoma of uterus**

O.O. Litvak ..... 101

### **The role of proinflammatory mechanisms in the occurrence of systemic disorders in patients with chronic pelvic pain**

L.P. Grek..... 105

### **The search of new methods of treatment of atrophic vaginitis during postmenopause**

S.Y. Kosilova ..... 110

### **Effectiveness of the proposed complex, step-by-step personalized conservative therapy in women of reproductive age in patients with combined uterine pathology – leiomyoma and adenomyosis**

M.B. Zaporozhchenko, A.V. Sidorenko..... 114

### **Pathogenetic approaches to the prevention of peritoneal pelvic adhesions**

A.A. Sukhanova, N.Ya. Ratushnyak,  
O.O. Sorokina ..... 120

## **INFERTILITY AND FAMILY PLANNING**

---

### **Features of formation of alarming disorders at women at auxiliary genesial technologies**

O.O. Berestovoy ..... 125

### **Comparison of protocols of endometrium preparation in egg donation ART cycles within poor responders**

G.V. Strelko, V.V. Ulanova ..... 128

# ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

09-11 квітня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ  
(вул.Коперника, 17)

25

МЕДИЧНА ВИСТАВКА



## «ГалMED»

**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:**



**ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:**



**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](http://www.galexpo.com.ua/galmed)  
[www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/](http://www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/)

# 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:  
«2011 IFCPC – кольпоскопична термінологія  
для шийки матки та інтерпретація нових  
термінів розділу «Аномальні кольпоскопічні  
картини» (Н.Ф. Лигирда)

Каленко Н.Н.  
Мельничук В.К.

За правильные ответы на тесты к статье:  
«Фертильність і оваріальний резерв  
(Клінічна лекція)» (В.І. Пирогова,  
М. Ференц)  
Садовая М.А.

За правильные ответы на тесты к статье:  
«Сучасні аспекти етіології та патогенезу  
істміко-цервікальної недостатності»  
(В.О. Бенюк, Н.Г. Корнієць, В.Ф. Олешко)  
Артюх Л.П.  
Диловская С.А.  
Садовая М.А.

## 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 вагітну, 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 абортom, 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 надіряти загострений кінець капсули ножицями. Після цього вміст 1 капсули ввести інтравагінально ввечері перед сном, протягом 6 днів після. 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

# Акушерський сепсис (Клінічна лекція)

Т.Г. Романенко<sup>1</sup>, С.О. Дубров<sup>2</sup>, О.М. Суліменко<sup>1</sup>, Є.М. Суліменко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

У статті наведено огляд даних щодо особливостей діагностики сепсису в акушерській практиці, ведення пацієнтів із сепсисом і септичним шоком. Огляд оновлених рекомендацій дозволить впровадити сучасні принципи діагностики та інтенсивної терапії сепсису і септичного шоку і поліпшити результати лікування даної категорії пацієнтів. Крім того, обговорюються стратегії, пов'язані з анестезіологічним веденням вагітних, роділь та породіль із сепсисом або з ризиком розвитку сепсису під час вагітності та у післяпологовий період.  
**Ключові слова:** сепсис, септичний шок, Sepsis-3, інтенсивна терапія сепсису, антибактеріальна терапія, рідинна ресусцитація, акушерство.

*Sepsis* – основна причина смерті від інфекції, особливо за відсутності своєчасної діагностики та лікування [1].

*Материнський сепсис* – небезпечний стан для життя, визначений як органна дисфункція, пов'язана з інфекцією під час вагітності, пологів, післяпологового або постабортного періоду [2].

У 2016 році критерії діагностики сепсису були переглянуті на Третньому міжнародному консенсусі – Sepsis-3 (Сепсис-3) і в її основу покладено поєднання інфекційного вогнища і ознак поліорганної недостатності незалежно від наявності або відсутності системної запальної реакції [1]. Визначення та клінічні критерії сепсису та септичного шоку також були оновлені на Третньому міжнародному консенсусі 2016 року (Сепсис-3).

*Sepsis*: загрозлива життю органна недостатність, спричинена порушеною відповіддю організму на інфекцію. (Сепсис – гостра органна дисфункція, що має загрозливий життю характер та виникає у результаті порушення регуляції відповіді макроорганізму на інфекцію).

*Патфізіологічна характеристика*: порушення регуляції відповіді макроорганізму на інфекцію проявляється пошкодженням власних тканин і органів.

*Критерії сепсису*: підозрювана або документована інфекція у поєднанні з гострою органною дисфункцією, розвиток якої визначають за індексом шкали SOFA на 2 бали і більше від базового значення. Тяжкість органної недостатності оцінюють з використанням шкали SOFA. Органна недостатність може бути ідентифікована як різка зміна загальної кількості балів за SOFA  $\geq 2$ , що пов'язано з інфекцією. Базовий показник SOFA слід вважати рівним нулю, якщо у пацієнта, як відомо, раніше не існувала органна недостатність.

*Септичний шок* – клінічний варіант перебігу сепсису, що характеризується циркуляторною недостатністю, яка проявляється артеріальною гіпотонією, підвищенням рівня лактату більше 2 ммоль/л, незважаючи на адекватну інфузію, і вимагає уведення вазопресорів для підтримання середнього АТ більше 65 мм рт.ст.

**! Синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) на сьогодні більше не є критерієм сепсису [1], тому що один з восьми пацієнтів (12,5%) з тяжким сепсисом є «ССЗВ-негативним» [3].**

Підтвердженням ССЗВ є наявність 2 або більше симптомів [4]:

1. Температура тіла вище 38 °С або нижче 36 °С.
2. Тахікардія більше 90 за 1 хв.

3. Тахіпноє більше 20 за 1 хв або зниження парціального тиску  $\text{CO}_2 < 32$  мм рт.ст.

4. Лейкоцитоз більше  $12 \cdot 10^9/\text{л}$  або лейкопенія менше  $4 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Сепсис – це не просто інфекція з двома або більше критеріями системної запальної відповіді (SIRS). У сепсису є три основних компоненти: інфекція, реакція організму на інфекцію і органна недостатність. Оскільки відбулося включення органної недостатності у визначення сепсису у Sepsis-3, поняття «тяжкий сепсис» більше не існує. Отже, відповідно до визначення Sepsis-3, термін «сепсис» еквівалентний «тяжкому сепсису» незалежно від статусу SIRS. Сепсис під час вагітності та у післяпологовий період залишається основною причиною материнської захворюваності та смертності в усьому світі (публікації Всесвітньої організації охорони здоров'я – WHO, Компанії Переживемо Сепсис – SSC).

Зменшення ризику материнської смертності у Великій Британії за допомогою аудиту та співпраці з конфіденційними запитами (MBRRACE-UK) підкреслюють важливість і сталість цієї проблеми. Проблема сепсису залишається сьогодні дуже гострою, у тому числі в акушерстві. На сьогодні у світі інфекції посідають третє місце у структурі материнської летальності, є прямою причиною понад 260 000 випадків материнської смертності щорічно; приблизно 5% материнської смертності у розвинених країнах і 15% материнської смертності в країнах, що розвиваються, септичний шок, пов'язаний з септичним абортom і післяпологовим ендометритом, як і раніше, посідає одне з провідних місць, незважаючи на значний прогрес щодо профілактики та лікування гнійно-септичних ускладнень в акушерстві. Приблизно в 1 з 1000 породіль буде розвиватися тяжка інфекція з системною запальною відповіддю; половина з них буде прогресувати до сепсису з органною недостатністю і 3–4% – до септичного шоку [5–16]. Однак швидке прогресування септичного процесу може бути зумовлене:

- материнською толерантністю: зниженням активності клітинної ланки імунітету (зміна співвідношення Th1/Th2) – велика сприйнятливості до внутрішньоклітинних збудників (бактерії, віруси, паразити),
- збільшенням кількості лейкоцитів, рівня D-димеру,
- дисфункцією ендотелію судин,
- зниженням рівня антитромбіну III, протеїну С, протеїну S і активності фібринолізу,
- зростанням рівня прозапальних цитокінів під час пологів,
- наявністю запальної реакції при ускладненнях вагітності (пreekлампсія, еклампсія, передчасні пологи) – материнської запальної відповіді (MSIR – maternal systemic inflammatory response) [12, 17, 18].

Фактори ризику:

- кесарів розтин;
- залишки плодових оболонок або плідного яйця після абортu;
- амніоцентез або інші інвазивні процедури;
- цервікальний серкляж;

Основні збудники гнійно-запальних захворювань в акушерстві та гінекології [13, 20, 21]

|               |   |
|---------------|---|
| Грамнегативні | <i>Escherichia coli</i><br><i>Hemophilus influenzae</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i><br><i>Enterobacter species</i><br><i>Proteus species</i><br><i>Pseudomonas species</i><br><i>Serratia species</i> |
| Грампозитивні | <i>Pneumococcus</i><br><i>Streptococcus groups A, B, D</i><br><i>Enterococcus</i><br><i>Staphylococcus aureus</i><br><i>Listeria monocytogenes</i>  |
| Анаероби      | <i>Bacteroides species</i><br><i>Clostridium perfringens</i><br><i>Fusobacterium species</i><br><i>Peptococcus</i>  |

- тривалий спонтанний розрив навколоплідних оболонок;
- травма піхви, епізіотомія, розриви промежини, гематома;
- множинні (більше 5) вагінальні огляди;
- анемія;
- ожиріння;
- порушення толерантності до глюкози / цукровий діабет;
- зниження імунітету / вживання імунодепресантів;
- виділення з піхви;
- GAS-інфекції (стрептококова інфекція групи А) [19].

### ЕТИОЛОГІЯ

У розвитку сепсису відіграє роль не тільки бактеріальна інфекція (асоціації аеробних і анаеробних бактерій), але й активізується вірусна, мікоплазмозна, хламідійна інфекція, якщо вагітна є її носієм (табл. 1).

### ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез сепсису є досить складним, однак його можна описати простими словами – як прогресування та генералізація «локальної» інфекції, що пов'язано з неконтрольованим розмноженням мікроорганізмів, вивільненням екзотоксинів у вогнищі інфекції у поєднанні зі зниженням власних факторів захисту організму. Унаслідок прогресування запального процесу, спричиненого мікроорганізмами, відбувається масивна продукція медіаторів запалення, активація специфічних та неспецифічних ланок імунного захисту. Оскільки головною мішенню цих медіаторів є ендотелій судин, пряме або опосередковане пошкодження ендотелію призводить до порушення проникності судин, зменшення інтенсивності кровотоку і, як наслідок, ішемії органів і тканин, розвитку та прогресування поліорганної недостатності.

Септичний шок визначається як пов'язаний із сепсисом стан, що проявляється крайнім ступенем циркуляторних, клітинних та метаболічних порушень з найбільшим ризиком смерті порівняно з власне сепсисом. Пацієнти з септичним шоком можуть бути клінічно ідентифіковані за потребою у вазопресорній підтримці (з метою досягнення цільового середнього АТ (САТ)  $\geq 65$  мм рт.ст.), рівнем лактату сироватки більше 2 ммоль/л ( $>18$  мг/дл) за умови відсутньої гіповолемії [22].

### Патологічна анатомія септичного шоку в акушерстві

Патологічна анатомія септичного шоку характеризується наявністю первинного септичного вогнища у поєднанні з морфологічними проявами синдрому системної запальної реакції (СЗР), ДВЗ-синдрому та поліорганної недостатності. Первинним септичним вогнищем при акушерському сепсисі

є вагітна, післяабортна або післяпологова матка. Класична «септична матка», з якою найчастіше доводиться мати справу патоморфологам під час дослідження операційного матеріалу або проведення аутопсії, характеризується наявністю гнійного або гнійно-некротичного запалення децидуальної оболонки і міометрія у поєднанні з тромбофлебітом вен матки і малого таза.

Морфологічними еквівалентами СЗР є: васкуліти, інтерстиційне запалення, гіперплазія лімфоїдної тканини і кровотворних органів. Облігатним компонентом септичного шоку є ДВЗ-синдром, що характеризується зміною фаз гіперкоагуляції і коагулопатії споживання. Залежно від переважаючого процесу (коагуляція або фибриноліз) клініко-морфологічні прояви ДВЗ-синдрому відрізняються – від утворення фібринових тромбів у судинах мікроциркуляторного русла різних органів до найтяжчих коагулопатичних кровотеч. ДВЗ-синдром є патофізіологічною основою поліорганної недостатності, що формується внаслідок масивної блокади тромбами мікроциркуляторного русла життєво важливих органів. СПОН характеризується типовими морфологічними проявами органної та системної недостатності у формі гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) і некротичних змін у різних органах:

- у шлунку – гострі виразки, некротична гастропатія,
- у кишечнику – некротична ентеро- та/або колонопатія,
- у печінці – централобулярні некрози,
- у підшлунковій залозі – вогнищевий жировий панкреонекроз,
- у нирках – кортикальні некрози тощо.

У структурі ПОН провідне місце посідає гостра паренхіматозна дихальна недостатність, представлена ГРДС [24].

### ДІАГНОСТИКА

Фізіологічні зміни в організмі вагітної можуть суттєво впливати на діагностику та лікування сепсису. Наприклад, тахікардія є нормальною фізіологічною адаптацією до вагітності, а також може бути спричинена боєм і материнськими зусиллями у другий період пологів. Збільшений об'єм плазми під час вагітності та спричинена прогестероном вазодилатація дозволяють жінкам довше перебувати у стані компенсації у разі швидкого погіршення стану. Крім того, підвищення рівня лейкоцитів є нормою під час вагітності, що робить цей показник менш достовірним у попередженні активованої імунної відповіді організму. Також ознаки системного запалення можуть бути наявні на різних стадіях пологів і у післяпологовий період у результаті використання простагландинів

**Критерії діагностики сепсису та органних дисфункцій згідно із Surviving Sepsis Campaign:  
International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012–2016**

| Загальні ознаки  | Запальні ознаки   |
|--|---|
| Температурна реакція: >38,5 °C або <36 °C  | Лейкоцити >12 тис.кл. або <4 тис. кл. Нормальна кількість лейкоцитів, але понад 10% незрілих форм |
| Частота серцевих скорочень (ЧСС) >90 за 1 хв   | С-реактивний білок плазми більше ніж у 2 рази перевищує показник норми                            |
| Частота дихальних рухів  | Прокальцитонін у плазмі більше ніж у 2 рази перевищує показник норми                              |
| Змінений психічний статус  |   |
| Гіпергідратація, або позитивний баланс рідини (>20 мл/кг протягом 24 год)  |   |
| Гіперглікемія (рівень глюкози у крові >140 мг/дл, або 7,7 ммоль/л) за відсутності цукрового діабету  |   |
| <i>Гемодинамічні зміни</i>   |   |
| Артеріальна гіпотензія: АТсист. <90 мм рт.ст.; середній АТ <70 мм рт.ст.; зниження АТсист. більше ніж на 40 мм рт.ст. від вікової норми  |   |
| <i>Показники органної дисфункції</i>   |   |
| Респіраторна: артеріальна гіпоксемія: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <300  |   |
| Ниркова: гостра олігурія: темп сечовиділення <0,5 мл/кг на 1 год щонайменше 2 год, незважаючи на адекватну волемічну ресусцитацію<br>Зростання рівня креатиніну: >0,5 мг/дл, або 0,442 ммоль/л |   |
| Коагуляція: МНО >1,5 і/або активованій частковий тромбoplastиновий час >60 с<br>Тромбоцитопенія <100 тис.кл. в 1 мкл   |   |
| ТТ: відсутність перистальтики  |   |
| Печінка: білірубін >4 мг/дл (70 мкмоль/л )   |   |
| <i>Ознаки гіперперфузії тканин</i>   |   |
| Гіперлактатемія: >2 ммоль/л. Знижена швидкість наповнення нігтьового ложа  |   |

для індукції пологів або лікування післяпологової кровотечі. Необхідний високий рівень уваги, з докладним оцінюванням анамнезу та клінічного обстеження, що має першорядне значення для ранньої діагностики акушерського сепсису.

У доповіді 2014 року MBRRACE-UK наголошують «думай про сепсис», коли з вагітною або породілею щось не так. Клінічна картина і симптоми будуть відрізнятися залежно від джерела сепсису, але особливо злісними ознаками є **тахіпное, нейтропенія, гіпотермія і порушення рівня свідомості**. Прояв може бути пов'язаний з ранньою втратою вагітності, внутрішньоутробною смертю, тахікардією або брадикардією плода. Лихоманка часто першочергово підвищує індекс настороженості при акушерському сепсисі, проте тільки температура тіла не є надійним показником сепсису. Слід відзначити, що існують огляди, у яких 73% жінок, які померли від сепсису, не температурили, а у 25% не було лихоманки взагалі під час їхньої госпіталізації [6].

*Лабораторні та інструментальні дослідження за наявності підозри на сепсис [12]:*

1. Посів крові до призначення антибіотиків (АБ) [D].
2. Визначення лактату у сироватці крові [D].
3. Дослідження, спрямовані на пошук джерела інфекції [D] (рентгенограма легенів, УЗД органів черевної порожнини, ехоКС).
4. Клінічний аналіз крові, тромбоцити, аналіз сечі, коагулограма, електроліти плазми, біохімічний аналіз крові.
5. Бактеріологічне дослідження залежно від клініки (лохій, сечі, виділень з рани, носоглотки).
6. Біомаркери (С-реактивний білок, прокальцитонін, пре-сепсин).

Розвиток і прогресування поліорганної недостатності характеризують наведені нижче маркери сепсису [13, 22, 23].

**Критерії сепсису**

*Загальні параметри:*

- температура тіла понад 38,3 °C або менше 36 °C,
- ЧСС більше 90 за 1 хв,
- тахіпное (частота дихання > 20 за 1 хв),
- змінений психічний статус.

*Запальні показники:*

- лейкоцити – більше 12 000 в 1 мкл, менше 4000 в 1 мкл або більше 10% незрілих форм,
- С-реактивний білок у плазмі більш ніж у 2 рази вище норми,
- прокальцитонін у плазмі більш ніж у 2 рази вище норми.

*Гемодинамічні параметри:*

- систолічний АТ менше 90 мм рт.ст. або середній АТ менше 70 мм рт.ст.,
- насичення киснем змішаної венозної крові понад 70%,
- серцевий індекс більше 3,5 л/хв/м<sup>2</sup>.

*Змінні дисфункції органу:*

- РаО<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> менше 300,
- діурез менше 0,5 мл/кг/хв або креатинін більше 0,5 мг/дл,
- міжнародне нормалізоване відношення (МНО) більше 1,5 або АЧТЧ більше 60 с,
- кількість тромбоцитів менше 100 000 в 1 мкл,
- гіпербілірубінемія.

*Показники тканинної перфузії:*

- гіперлактатемія більше 2 ммоль / л,
- мармуровість шкірного покриву, зниження наповнення капілярів.

Критерії діагностики сепсису та органних дисфункцій наведені у табл. 2.

Особливості загальноклінічних ознак сепсису у вагітних [5]

| Загальноклінічні ознаки  | Фізіологія вагітних            |
|--|--------------------------------|
| 1. $t^{\circ}\text{C} >38,3^{\circ}\text{C}$ або $<36^{\circ}\text{C}$                                     | 1. $t^{\circ}\text{C}$ – норма |
| 2. ЧСС $>90$ на 1 хв або більше ніж два стандартних відхилення від нормальних значень для даного віку      | 2. $\uparrow$ ЧСС              |
| 3. Тахіпное  | 3. $\uparrow$ Частота дихання  |
| 4. Порушення свідомості  | 4. Сонливість                  |
| 5. Значні набряки або позитивний баланс рідини ( $>20$ мл/кг за 24 год)                                    | 5. Набряки                     |
| 6. Гіперглікемія (рівень глюкози у крові $>140$ мг/дл, або $7,7$ ммоль/л) за відсутності цукрового діабету | 6. Норма                       |

Таблиця 4

Шкала QuickSOFA (ЕкспресSOFA): ЧД  $\geq 22$ ; зміни ментального статусу; АТсист.  $\leq 100$  мм рт.ст.

| Показник   | qSOFA, бали |
|--|-------------|
| Тахіпное ( $>22$ дих на 1 хв)                        | 1           |
| Гіпотензія (систолический тиск $\leq 100$ мм рт.ст.) | 1           |
| Зміни рівня свідомості (немає/порушена)              | 1           |

Таблиця 5

Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

| Показник  | 0                          | 1                          | 2  | 3   | 4  |
|---|----------------------------|----------------------------|--|---|--|
| Оксигенація<br>$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , мм рт.ст.                | $>400$                     | $<400$                     | $<300$                                     | $<200$ з респіраторною підтримкою                         | $<100$ з респіраторною підтримкою                          |
| Коагуляція<br>Тромбоцити, $\times 10^3/\text{мм}^3$                   | $>150$                     | $<150$                     | $<100$                                     | $<50$   | $<20$  |
| Печінка<br>Білірубін, мкмоль/л  | 20                         | 20–30                      | 33–101                                     | 102–204   | $>204$   |
| Серцево-судинна система<br>Гіпотензія<br>Ступінь інотропної підтримки | АТ сер.<br>$>70$ мм рт.ст. | АТ сер.<br>$<70$ мм рт.ст. | Допамін $<5$ або добутамін (будь-яка доза) | Допамін 5–15 або адреналін $<0,1$ або норадреналін $<0,1$ | Допамін $>15$ або адреналін $>0,1$ або норадреналін $>0,1$ |
| ЦНС<br>Шкала коми Глазго  | 15                         | 13–14                      | 10–12                                      | 6–9   | $<6$   |
| Нирки<br>Креатинін, мг/дл   | $<1,2$ (110)               | 1,2–1,9 (110–170)          | 2,0–3,4 (171–299)                          | 3,5–4,9 (300–440)   | $>4,9$ (440)   |
| Діурез  |                            |                            |  | $<500$ мл/добу  | $<200$ мл/добу   |

**Критерії септичного шоку [1]:**

- персистуюча артеріальна гіпотензія, що вимагає застосування вазопресорів для підтримання середнього АТ  $\geq 65$  мм рт.ст.,
- рівень лактату  $>2$  ммоль/л, незважаючи на адекватну інфузійну терапію.

За наявності цих критеріїв ймовірність внутрішньобікарняної смерті перевищує 40% (табл. 3).

Наявність недостатності органів може бути ефективно ідентифіковано за допомогою оціночної скринінгової системи, яку називають послідовною (або пов'язаною з сепсисом) оцінкою органної недостатності (SOFA). Для пацієнтів, які не перебувають у відділенні інтенсивної терапії, інструментом оцінювання є «швидка» SOFA (qSOFA), яка прогнозує летальний результат у стаціонарі зі статистично більшою прогностичною достовірністю, ніж SOFA і SIRS. Система підрахунку qSOFA швидша та простіша у використанні, без необхідності чекати результатів лабораторних досліджень (табл. 4). Це є значною перевагою, оскільки все більше уваги приділяється ранньому виявленню сепсису.

У відділенні інтенсивної терапії повинна використовуватися шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) (табл. 5).

Показник qSOFA становить від 0 до 3 балів; наявність 2 з 3 балів qSOFA у дорослих пацієнтів з підозрою на інфекцію свідчить про високий ризик смерті або тривалого перебування у ВІТ. Критерії SOFA і qSOFA можуть використовуватися без змін в акушерській популяції. Було показано, що серед акушерських пацієнтів оцінка за SOFA має чутливість 87% і специфічність 90% для оцінювання летального результату за наявності 9 балів під час госпіталізації до ВІТ. Висока оцінка qSOFA повинна спонукати до дослідження органної недостатності та ініціювання або ескалації терапії у міру необхідності. Однак у пацієнта з високим ризиком розвитку сепсису тільки одна клінічна підозра повинна стимулювати ескалацію, оскільки терапію сепсису не слід припиняти, навіть якщо критерії qSOFA не виконуються. Деякі з критеріїв SOFA і qSOFA, такі, як частота дихання більше 22, можуть перекриватися з нормальними фізіологічними параметрами у контексті різних етапів вагітності, пологів та післяпологового періоду. Тому важливо пам'ятати, що ці системи оцінювання можуть допомогти, але не замінити клінічного судження [6].

Проаналізувавши загальноклінічні ознаки сепсису, зауважимо, що у вагітних та породіль є певні особливості. У І триместрі вагітності задишка турбує близько 15% жінок. До 19 тижнів вагітності прояви задишки мають до 50% жінок,

Ознаки запалення як критерії діагностики сепсису [5]

| Невагітні  | Вагітні   |
|--|---|
| Лейкоцити: >12 тис.кл., <4 тис.кл.   | Лейкоцити ↑ з III триместру (5–12 тис.кл.), досягаючи максимуму до 30-го тижня вагітності (інколи до 16 тис. кл.), із початком переймів – до 25–30 тис. кл. |
| Нормальна кількість лейкоцитів, але незрілих їхніх форм понад 10%                        | Лейкоцитарна формула: ↑ гранулоцитоз (у крові – до 3% мієлоцитів та метамієлоцитів). Кількість лімфоцитів та моноцитів – const.                             |
| C-реактивний білок плазми крові вищий більше ніж на два стандартних відхилення від норми | Показовий   |
| Прокальцитонін плазми крові вищий більше ніж на два стандартних відхилення від норми     | Показовий   |

а до 31 тиж – 75% жінок. У 60% вагітних задишка виникає тільки під час фізичного навантаження, а у 20% – у спокої. Збільшення ЧСС є нормальним проявом третього механізму (об'єм циркулюючої крові (ОЦК) – перший, скоротлива здатність міокарда – другий) регуляції серцевого викиду – це так звана ритмоінотропна залежність. Вона характеризується ростом сили серцевих скорочень у міру збільшення їхньої частоти (тахікардію вагітних, крім патологічних тахікардій, не слід коригувати). В організмі вагітної іони натрію накопичуються у позаклітинному просторі (інтерстиції та внутрішньосудинне русло), у результаті чого тканини стають гідрофільними, розвиваються фізіологічні набряки. Розглядаючи ознаки запалення як критерії діагностики сепсису слід зауважити, що за нормального перебігу вагітності збільшується кількість лейкоцитів (табл. 6). До 30-го тижня вагітності кількість лейкоцитів зростає до 12–16 тис.кл. в 1 мкл.

Якщо ще врахувати особливості антибіотикотерапії у вагітних, то стає очевидною проблема інтенсивної терапії сепсису у даної категорії хворих:

1. Неускладненому перебігу сепсису у вагітних сприяють молодий вік, як правило, відсутність фонового захворювання, обмеження джерела інфекції (у більшості випадків – порожниною малого таза), дотримання національної програми надання допомоги вагітним та породіллям.

2. З іншого боку, швидкий прогрес септичного процесу може бути зумовлений зниженням активності клітинної ланки імунітету у вагітних (зміни співвідношення Th1 : Th2), схильністю до внутрішньоклітинних збудників (бактерії, віруси, паразити), лейкоцитозом, збільшенням кількості D-димерів, дисфункцією ендотелію, зниженням рівня антитромбіну III, протейнів С і S, активності фібринолізу, зростанням під час пологів рівня прозапальних цитокінів. До цього ще слід додати наявність запальної реакції при ускладненнях вагітності (пreekлампсія, еклампсія, HELLP-синдром) – «материнська відповідь на запалення» (MSIR – maternal systemic inflammatory response).

3. Системні прояви (у тому числі й розвиток поліорганної дисфункції) можуть значно випереджати локальні зміни гнійного джерела.

4. Можна погодитись з А.В. Куликовим та співавторами (2012) у тому, що розвиток сепсису/септичного шоку при первинному джерелі інфекції у матці далеко не завжди супроводжується симптомами «класичного» метроендометриу, що утруднює діагностику та затримує радикальну санацію джерела інфекції, зумовлюючи прогресування поліорганної дисфункції [24].

За даними низки авторів, питання про санацію первинного джерела інфекції оптимально вирішити у перші 6 год перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії. У разі розвитку сепсису/септичного шоку мова йде не про локальне гнійне джерело, а про загальну відповідь організму на запалення. У такому випадку традиційні симптоми післяполого-

вого ендометриу можуть бути стертими та не вираженими. Слід зауважити, що результати і бімануального дослідження, і ультрасонографії матки не завжди надають необхідну інформацію. Також існує велика ймовірність вторинного інфікування [25].

*! Пріоритетними ознаками сепсису у вагітних/породіль є температурна реакція, рівні C-реактивного білка, лактату та прокальцитоніну.*

**Прокальцитонін (PCT)** – прозапальний біомаркер, що допомагає диференціювати бактеріальний сепсис від неінфекційних SIRS та приймати рішення про призначення або припинення використання антибіотиків. Однак стратегія антимікробної ескалації, орієнтована на PCT, не покращувала виживання, а насправді лише збільшила тривалість перебування у палаті ІТ. Нещодавнє велике проспективне дослідження у США встановило, що рівні PCT, які не зменшуються більш ніж на 80%, незалежно передбачають смертність при сепсисі. Проте залишається нез'ясованим, які механізми слід використовувати у пацієнтів з незмінними (без зменшення) рівнями PCT для поліпшення результатів [6, 51].

**Пресепсин** – новий ефективний діагностичний біологічний маркер сепсису. Пресепсин (ПСІ) – це циркулюючий білок, концентрація якого у крові швидко зростає у разі розвитку системних інфекцій, сепсису і септичного шоку. Пресепсин відкритий у Японії у 2005 році, він свідчить про розвиток в організмі хворого генералізованої бактеріальної інфекції. Його концентрація у крові стрімко збільшується під час розвитку системних інфекцій, сепсису та септичного шоку. Цей білок асоційований з бактеріальною інфекцією, що дає можливість використовувати його як найважливіший критерій для оцінювання прогнозу погіршення стану хворого та контролю результатів проведеної терапії.

Пресепсин – маркер сепсису, що свідчить про наявність і ступінь фагоцитозу патогенних мікроорганізмів, які спровокували генералізований бактеріальний процес. Його рівень в організмі підвищується приблизно через годину після ініціації системного інфекційного процесу. Він специфічний щодо до грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів та деяких грибів. Крім того, останні дослідження засвідчили, що рівень пресепсину може зростати і під час тяжких вірусних інфекцій – наприклад, при конго-кримській геморагічній лихоманці. При госпіталізації хворого з генералізованою бактеріальною інфекцією визначення рівня пресепсину у крові дозволяє спрогнозувати розвиток поліорганної недостатності та летального результату. Контроль його рівня у крові під час лікування дозволяє оцінити результати проведеної терапії – якщо його рівень залишається стабільним або зростає, це свідчить про необхідність термінової корекції терапевтичної схеми. При післяопераційних бактеріальних ускладненнях і опіках за рівнем пресепсину можна визначити розвиток



Норма пресепсину і діагностичні рівні

| Рівень пресепсину, пг/мл | Клінічний діагноз   |
|--------------------------|---|
| < 200                    | Сепсис може бути виключений   |
| ≥300                     | Системна інфекція (сепсис) можливі  |
| ≥500                     | Помірний ризик розвитку системної інфекції (сепсису)  |
| ≥1000                    | Високий ризик розвитку системної інфекції (сепсису/септичного шоку). Високий ризик 30-денної смертності, порівняний з таким при APACHE > 25 |

сепсису за 48 год до появи клінічних ознак і позитивних гемокультур. Аналіз крові на визначення рівня пресепсину може бути використаний для прогнозу розвитку системних бактеріальних і грибкових інфекцій в онкологічних хворих, які отримують лікування цитостатиками та цитотоксичними препаратами (у тому числі у пацієнтів з нейтропенією).

Механізм зростання рівня пресепсину принципово відрізняється від механізму підвищення у крові рівнів таких маркерів запалення, як С-реактивний білок, прокальцитонін, ФНП-α та ін. У разі початку системного бактеріального запалення підвищення рівня пресепсину відбувається раніше і швидше, ніж підвищення рівня інших зазначених маркерів сепсису. Рівень пресепсину у крові безпосередньо свідчить про тяжкість септичного процесу і відповідає показником ступеня тяжкості хворих, які перебувають у критичному стані (з використанням шкал APACHE II, SOFA, MEDS). Рівень пресепсину у крові швидко підвищується і знижується і, на відміну від інших маркерів, здатний реально відобразити картину стану пацієнта та динаміку запального процесу, а також визначити прогноз. Крім того, навіть при зниженні тяжкості клінічних проявів генералізованого запалення він може спрогнозувати його рецидиви.

У недавньому огляді та мета-аналізі досліджень, які були зосереджені на порівнянні пресепсину з вже давно використовуваними і рекомендованими біомаркерами сепсису – прокальцитоніном та С-реактивним білком, відзначено його діагностичну специфічність та можливість включення у перелік тестів при генералізованому запальному процесі (табл. 7; мал. 1) [26].

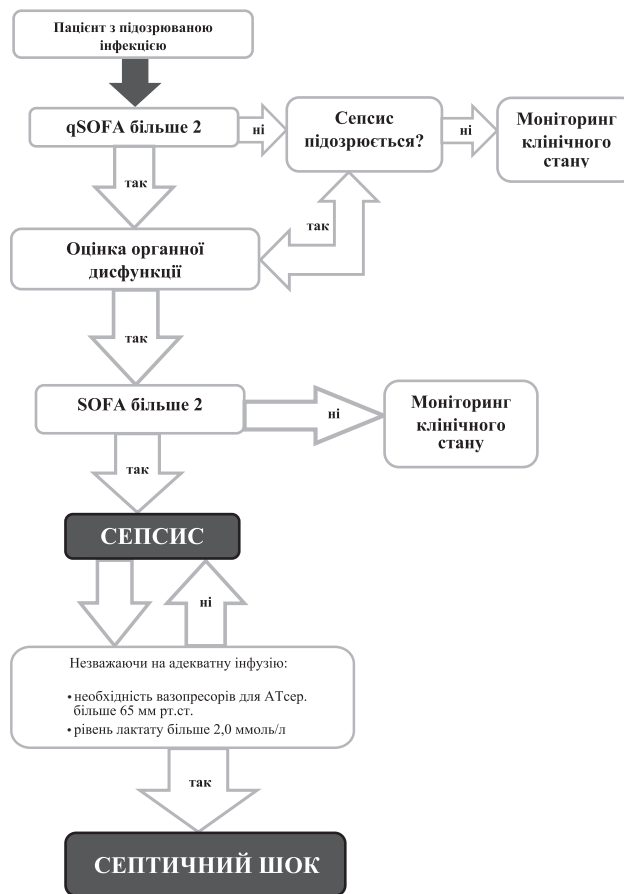
### ТЕРАПІЯ АКУШЕРСЬКОГО СЕПСИСУ ТА СЕПТИЧНОГО ШОКУ

Однією з цілей під час терапії сепсису у перинатальний період є підтримання оксигенації та перфузії життєво важливих органів і плаценти, у той самий час виявлення джерела інфекції і його лікування (мал. 2). В антенатальний період інтенсивна терапія породіллі є ключем до забезпечення благополуччя плода. А використання принципу «рання цілеспрямована терапія» (early goal-directed therapy – EGDТ) дозволяє знизити летальність на 16% порівняно зі звичайною тактикою [27].

Антенатальний сепсис, джерелом якого є матка, потребує розродження для санації джерела, незважаючи на те що виживання і прогноз новонароджених корелює з гестаційним терміном.

#### Септичні «комплекти допомоги»

У 2001 році Товариством критичних станів (SCCM), Європейським товариством інтенсивної терапії (ESICM) і Міжнародним форумом з проблем сепсису (ISF) була запущена «Компанія виживання при сепсисі» (SSC) з метою зниження материнської смертності від сепсису [27]. Були опубліковані керівні принципи терапії разом зі скороченими версіями цих рекомендацій або «комплектів допомоги». «Комплекти допомоги» – це група заходів, призначених для визначення термінів і впровадження окремих елементів терапії для по-



Мал. 1. Алгоритм діагностики сепсису – Сепсис-3 [1]

ліпшення результатів. З тих пір вони були оновлені у 2008 р., 2012 р., 2016 р. і зовсім недавно – у 2018 р.

#### «Комплект допомоги» у перші 3 год:

- Визначити рівень лактату, повторити вимірювання, якщо рівень лактату >2 ммоль/л.
- Узяти посів крові на гемокультуру до призначення антибактеріальної терапії.
- Увести антибіотики широкого спектра дії.
- Почати швидко інфузію кристалодів 30 мл/кг (за перші 3 год) при гіпотонії або рівні лактату >4 ммоль/л.

#### «Комплект допомоги» у перші 6 год:

- Додати вазопресори, якщо пацієнт у стані гіпотонії під час інфузійної терапії або після неї, для підтримання середнього артеріального тиску (САТ) ≥65 мм рт.ст.
- При стійкій гіпотензії, незважаючи на рідинну ресусcitaцію (САТ <65 мм рт.ст.) або якщо початкова концентрація лактату становить ≥4 ммоль/л (36 мг/дл), занесіть у документацію оновлену оцінку волемії і тканинної перфузії, визначену за однією з наступних методик:

а) оцінювання життєвих функцій і об'єктивне обстеження систем кровообігу і дихання з оцінюванням капілярного наповнення, пульсу і стану шкірних покривів;

б) виконання двох з наступних досліджень: ЦВТ, ScvO<sub>2</sub>, приліжкова ехоКГ системи кровообігу, динамічне оцінювання відповіді на навантаження рідиною за допомогою підйому нижніх кінцівок у положенні на спині або за допомогою пробної інфузійної терапії.

- Повторно визначити концентрацію лактату, якщо спочатку вона була підвищена.

- «Час 0 (Zero)» або «час початку» – це час проявів у пацієнта ознак сепсису або септичного шоку.

Елементи «Комплектів» засновані на наявних сьогодні доказах. Ніяких змін не пропонується у терапії при акушерському сепсисі. Слід пам'ятати, що майже всі докази, які використовуються для розроблення керівних принципів лікування сепсису, засновані на рандомізованих дослідженнях, у яких вагітність була критерієм виключення. На сьогодні немає широкомасштабних досліджень щодо терапії сепсису в акушерській групі населення у зв'язку з етичними проблемами у разі проведення рандомізованих досліджень у вагітних та породіль з сепсисом. Тому принципи терапії акушерського сепсису значною мірою екстраполюються із загальної популяції.

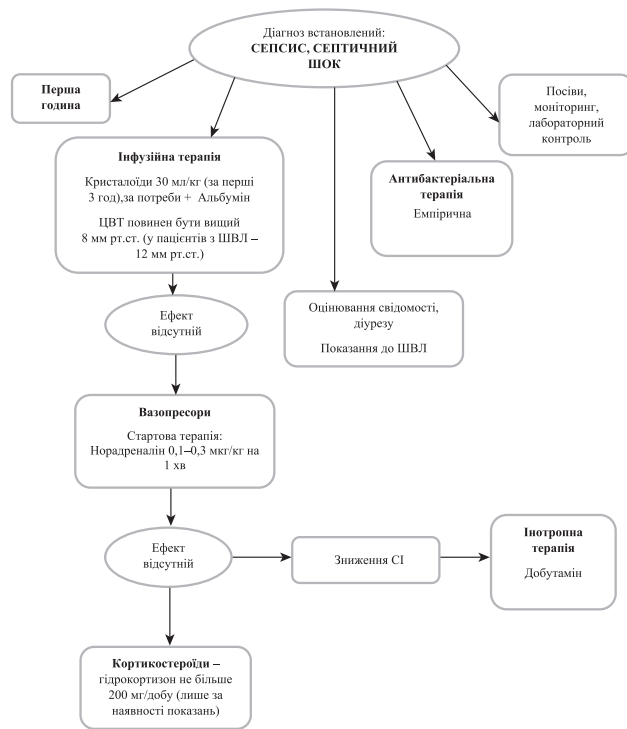
**Рівень лактату сироватки крові.** У той час, як сироватковий лактат не є прямою мірою перфузії тканин, він може слугувати сурогатом, оскільки збільшення рівня може свідчити про тканинну гіпоксію, прискорений аеробний гліколіз, зумовлений надмірною бета-адренергічною стимуляцією, або інші причини (наприклад печінкова недостатність). Рандомізовані контрольовані дослідження продемонстрували значне зниження смертності при інтенсивній терапії за рівнем лактату. Якщо початковий рівень лактату підвищений (>2 ммоль/л), його слід переоцінити протягом 2–4 год, щоб коригувати інтенсивну терапію для нормалізації рівня у пацієнтів з підвищеними показниками лактату як маркера тканинної гіперперфузії.

**Посів гемокультури до введення антибіотиків.** Стерилізація культур може відбутися протягом декількох хвилин після першої дози відповідного антибактеріального препарату, тому культури повинні бути отримані до введення антибіотика для оптимізації ідентифікації патогенів та поліпшення результатів. Посів гемокультури включає щонайменше два забори (аеробні та анаеробні). Використання відповідної антибактеріальної терапії не повинно затримуватися до отримання посівів крові.

**Введення антибіотиків широкого спектра дії.** Емпіричну антибактеріальну терапію широкого спектра з одним або декількома внутрішньовенними препаратами для охоплення всіх можливих збудників слід розпочати негайно (протягом однієї години). Емпіричну антибактеріальну терапію слід звузити після ідентифікації і виявлення чутливості до патогенів або припинити, якщо буде прийнято рішення про те, що у пацієнта немає інфекції. Зв'язок між раннім введенням антибіотиків за підозри на інфекцію і припиненням терапії залишається важливим аспектом високоякісного ведення пацієнтів з сепсисом. Якщо згодом інфекція не доведена, то введення антибактеріальних препаратів слід припинити.

### Інфузійна терапія

Рання ефективна інфузійна ресусцитація має вирішальне значення для стабілізації, індукованої сепсисом тканинної гіперперфузії або септичного шоку. З огляду на ургентний характер цієї медичної ситуації, інфузійна ресусцитація повинна починатися відразу після виявлення пацієнта з сепсисом і/або гіпотонією і підвищенням вмістом лактату і завершуватися протягом 3 год після ідентифікації. Інфузія повинна складатися із мінімум 30 мл/кг збалансованих кристалоїдів. Відсутність



Мал. 2. Початкова терапія сепсису та септичного шоку

будь-яких явних переваг після введення колоїдів порівняно з кристалоїдами, у поєднанні з альбуміном, у комбінованих підгрупах сепсису, підтримує сильну рекомендацію щодо використання кристалоїдних розчинів при початковій інфузійній ресусцитації пацієнтів з сепсисом і септичним шоком. Оскільки деякі дані свідчать про те, що стійкий позитивний баланс рідини під час перебування у ВІТ шкідливий, використання інфузійної терапії після початкової інфузійної ресусцитації вимагає ретельного оцінювання.

### Використання вазопресорів

Термінове відновлення адекватного перфузійного тиску для життєво важливих органів є ключовою частиною реанімації. Його не слід відкладати. Якщо після початкової інфузійної ресусцитації артеріальний тиск не відновлюється, то вазопресори повинні бути підключені протягом першої години для досягнення середнього АТ (САТ)  $\geq 65$  мм рт.ст. [6].

*! Раннє виявлення ознак системного ураження і маніфестації поліорганної недостатності є ключовим моментом для вирішення питання про оперативне втручання і радикальної санації осередку інфекції в акушерстві та гінекології.*

### Початкова інфузійна терапія

Інфузійну терапію рекомендовано розпочинати негайно з внутрішньовенного введення розчинів кристалоїдів (перевага віддається збалансованим розчинам), щонайменше 30 мл/кг протягом перших 3 год, після чого слід провести переоцінку об'єму інфузійної терапії, ґрунтуючись на показниках моніторингу гемодинаміки. Початковим цільовим показником у пацієнтів із септичним шоком (СШ), які потребують вазопресорної підтримки, є САТ 65 мм рт.ст. Для початкової ресусцитації також рекомендоване використання розчину альбуміну в доповнення до кристалоїдів, а також для подальшого заміщення внутрішньосудинного об'єму у випадку, коли пацієнти потребують значного об'єму кристалоїдів.

Характеристики фаз інфузійної терапії

| Фаза                          | Ресусцитація    | Оптимізація                                    | Стабілізація  | Деескалація   |
|-------------------------------|-----------------|--|---|---|
| Принцип                       | Рятування життя | Рятування порушених вітальних функцій          | Підтримка органних функцій  | Органне одужання  |
| Мета                          | Корекція шоку   | Оптимізація та підтримка тканинної перфузії    | Нейтральний або від'ємний баланс рідини                                 | Мобілізація надлишку рідини   |
| Тривалість                    | Хвилини         | Години   | Дні   | Дні-тижні   |
| Технологія інфузійної терапії | Швидкі болюси   | Титрування інфузії рідини плюс fluid challenge | Мінімальна підтримувальна інфузія, якщо пероральне вживання неадекватне | Пероральне вживання, уникнення за можливості внутрішньовенної інфузії |

Таблиця 9

Характеристика деяких кристалоїдних розчинів для інфузійної терапії

| Розчин                  | Вміст у 1000 мл, ммоль/л |       |           |          |        |                         | Осмолярність, мОсм |
|-------------------------|--------------------------|-------|-----------|----------|--------|-------------------------|--------------------|
|                         | Na                       | K     | Ca        | Mg       | Cl     | Носії буферного резерву |                    |
| Плазма крові            | 136–143                  | 3,5–5 | 2,38–2,63 | 0,75–1,1 | 96–105 | -                       | 280–290            |
| Інтерстиційна рідина    | 145                      | 4     | 2,5       | 1        | 116    | -                       | 298                |
| NaCl 0,9%               | 154                      | -     | -         | -        | 154    | -                       | 308                |
| Рінгер                  | 147                      | 4     | 6         | -        | 155    | -                       | 309                |
| Рінгер-лактат           | 130                      | 4     | 3         | -        | 109    | Лактат 28               | 273                |
| Рінгер-ацетат           | 131                      | 4     | 2         | 1        | 111    | Ацетат 30               | 280                |
| Стерофундин ізотонічний | 140                      | 4     | 2,5       | 1        | 127    | Малат 5,0, ацетат 24    | 304                |
| Йоностерил              | 137                      | 4     | 1,65      | 1,25     | 110    | Ацетат 3,674            | 291                |
| Плазма-Літ 148          | 140                      | 5     | -         | 1,5      | 98     | Малат, ацетат по 27     | 294                |

Таблиця 10

Дози вазопресорів та інотропних препаратів

| Препарат     | Доза   |
|--------------|--|
| Норадреналін | 0,01–3 мкг/кг/хв                                   |
| Допамін      | 1–5 мкг/кг/хв<br>5–10 мкг/кг/хв<br>10–20 мкг/кг/хв |
| Адреналін    | 1–20 мкг/хв  |
| Фенілефрин   | 0,4–9 мкг/кг/хв                                    |
| Вазопресин   | 0,01–0,03 ОД/хв                                    |
| Добутамін    | 2–20 мкг/кг/хв                                     |
| Левосимендан | 0,05–0,2 мкг/кг/хв                                 |

Рівень лактату сироватки крові є маркером гіперперфузії тканин, а його нормалізація – критерієм ефективності проведення інтенсивної терапії [27, 29].

«Золотим стандартом» для моніторингу відповіді на інфузійну терапію є постійне вимірювання серцевого викиду [30, 31]. J.L. Vincent, D.De Backer (2013) у своїй статті «Circulatory shock» у журналі N. Engl. J. Med. виділи декілька фаз інфузійної терапії та визначили її цілі у кожній із зазначених фаз (табл. 8). У фазі волемічної ресусцитації основною метою є корекція шоку та рятування життя. Тривалість цієї фази, як правило, оцінюється у хвилинах, і інфузійна терапія проводиться болюсним уведенням рідини. У фазі оптимізації протягом годин необхідно забезпечити тканинну перфузію шляхом титрування інфузії рідини плюс fluid challenge. А у фазі стабілізації необхідно забезпечити нейтральний або від'ємний баланс рідини шляхом мінімальної підтримувальної інфузії, якщо неможливо забезпечити пероральне вживання рідини. У подальшому (de-escalation) необхідно забез-

печити виведення з організму надмірної кількості рідини та проведення нутритивної терапії [32].

Критеріями адекватної інфузійної терапії слід вважати досягнення САТ >65–70 мм рт.ст. та темпу сечовиділення >0,5–1,0 мл/кг/год (табл. 9). Обмеження обсягу інфузії потрібно, коли ЦВТ збільшується без гемодинамічної стабілізації (АТ, ЧСС), а також при ураженні легень (пневмонія, ГРДС).

*! Препарати гідроксигетильованого крохмалю при сепсисі і септичному шоці протипоказані (рівень 1В) [1].*

#### Вазопресори та інотропи

Спричинена сепсисом гіпотонія є результатом венозної і артеріальної вазоплегії, відносної гіповолемії та депресії міокарда. Якщо вазопресори необхідні для підтримки САТ після інфузійної терапії, то SSC рекомендує норадреналін як препарат першої лінії, хоча цільовий рівень САТ може визначитися індивідуально, оскільки САТ 65 мм рт.ст. може бути

занадто високим у раніше здорового молодого пацієнта. Тому САТ слід інтерпретувати з посиланням на перфузію органів, темп діурезу, кліренс лактату і відстеження серцевого ритму плода, якщо це може бути застосовано, що надасть інформацію про перфузію плаценти. Знову таки, рекомендації SSC засновані на даних, отриманих у невагітних пацієнтів, і існує мало даних про вплив на плацентарний кровотік вазопресорів, хоча у двохперфузійній одноплідній плацентарній моделі людини норадреналін не впливав на перфузію на «плодовій стороні» [6].

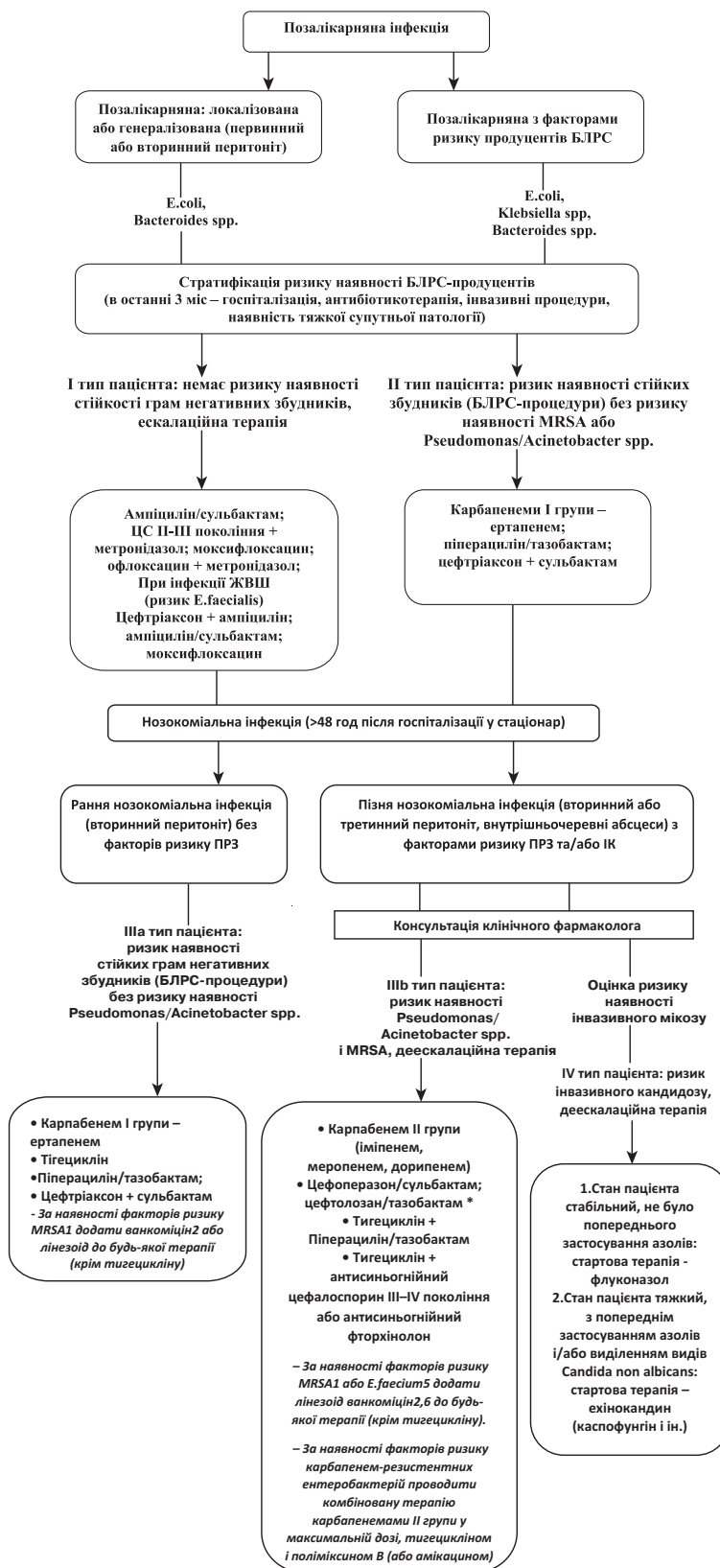
Інфузія вазопресорів починається з мінімальної дози (табл. 10). Допамін і мезатон не повинні використовуватись як препарати першої лінії для корекції гемодинаміки при септичному шоці (рівень 2С). Затримка з початком уведення норадреналіну при розвитку септичного шоку протягом 6 год збільшує летальність у 3 рази [6, 21].

Норадреналін (norepinephrine) є препаратом першої лінії при виборі вазопресорів у хворих з СШ. З метою підтримки цільового показника САТ та зниження дози норадреналіну можливе використання вазопресину (до 0,03 од/хв) або адреналіну. Застосування дофаміну як альтернативного вазопресорного препарату можна проводити у пацієнтів з низьким ризиком розвитку тахіаритмії та/або абсолютною брадикардією. Використання добутаміну рекомендоване у пацієнтів, які мають явні ознаки стійкої гіперперфузії, за умови адекватної інфузійної та вазопресорної терапії [34].

### Антибактеріальна терапія

Антибактеріальну терапію (АБТ) рекомендовано розпочинати якнайшвидше: після встановлення діагнозу сепсису та/або септичного шоку; після посіву крові на гемокультуру і протягом першої години після встановлення діагнозу (протягом 1 год!) [1, 21, 34] – за кожну годину затримки початку антибактеріальної терапії виживання знижується на 7,7% [35, 36]. Емпіричну АБТ необхідно призначати з урахуванням всіх ймовірних збудників, одним або декількома антибактеріальними препаратами (у тому числі ураховуючи вірогідність грибкової та вірусної етіології) (мал. 3.) [1, 21, 34–36]. Можливі варіанти емпіричної терапії можна побачити у табл. 19-21. Призначаючи антибактеріальну терапію потрібно керуватись не лише чутливістю збудника до антибактеріальної терапії, а й можливою дією на плід таблиці 22.

Сечостатеві шляхи колонізовані великою різноманітністю організмів. Не всі з них спричинюють інфікування і сепсис, але вагітні, у яких розвивається сепсис, швидше за все, піддаються інфекції більш ніж одним мікроорганізмом. Тому початковий вибір антибіотика повинен бути широкого



Мал. 3. Алгоритм емпіричного вибору антимікробної терапії у пацієнтів з абдомінальною інфекцією з урахуванням стратифікації ризику полірезистентних збудників та інвазивного кандидозу [21] (БЛРС – бета-лактамази розширеного спектра; ПРЗ – полірезистентні збудники; ІК – інвазивний кандидоз; MRSA – метицилін-резистентний Staphylococcus aureus; ЦС – цефалоспорин)

Фармакодинамічна класифікація антибіотиків [5]

| Дозозалежні   | Час-залежні   |
|---|---|
| Аміноглікозиди<br>Макроліди (азитроміцин, кларитроміцин)<br>Фторхінолони<br>Амфотерицин В<br>Метронідазол<br>Стрептограміни (хінупристин/дальфопристин) | β-лактами<br>Еритроміцин<br>Глікопептиди<br>Кліндаміцин |

Таблиця 12

Стартова антибіотикотерапія у вагітних та породіль при нозокоміальному сепсисі/септичному шоку [5]

| Ймовірні збудники   | Антибіотикотерапія   |
|---|--|
| Enterobacteriaceae<br>Pseudomonas spp.<br>Acinetobacter spp.<br>S.aureus (MSSA/MRSA)<br>Enterococcus spp.<br><b>Колонізація Pseudomonas spp. зростає з терміном госпіталізації хворих: за 7 діб колонізується 23% хворих, а за 14 діб – 60%</b> | Карбапенеми з антисиньогнійною активністю, або Інгібітор-захищений бета-лактама з антисиньогнійною активністю, або плюс Аміноглікозид (тобраміцин, амікацин)<br>Лінезолід або ванкоміцин |

Таблиця 13

Стартова антибіотикотерапія у вагітних та породіль при позалікарняному сепсисі/септичному шоку [5]

| Ймовірні збудники  | Антибіотикотерапія  |
|--|---|
| S.pneumoniae<br>Enterobacteriaceae<br>H.influenzae<br>S.aureus*<br>Рідко: Pseudomonas spp. | Цефалоспорин III покоління (без антисиньогнійної активності)<br>Цефтріаксон,<br>цефотаксим або<br>Карбапенем<br>без антисиньогнійної активності |

Примітка. \* – При MRSA – ванкоміцин або лінезолід.

спектра і заснований на локальних рекомендаціях і зразках резистентності, особливо якщо джерело невідоме. Оскільки Streptococcus групи A (GAS) і Escherichia coli є найбільш поширеними причинами сепсису під час вагітності та значної частки смертей, емпіричне призначення АБП повинно включати ці організми. Порівняно з вагінальними пологами кесарів розтин призводить до збільшення ризику інфікування та захворюваності – у 5–20 разів: цей ризик може бути значно знижений за допомогою антибіотикопрофілактики до операції. Хоча GAS чутливий до β-лактамічних антибіотиків in vitro, чутливість не завжди пророкує ефективність. Було продемонстровано, що інгібітори синтезу білка (наприклад кліндаміцин) більш ефективні, ніж β-лактами, на тваринних моделях з GAS-інфекцією, і тому Товариство Інфекційних Захворювань Америки (IDSA) рекомендує, щоб пацієнти з інвазивною інфекцією GAS отримували пеніцилін (2–4 млн одиниць кожні 4–6 год внутрішньовенно) плюс кліндаміцин (600–900 мг кожні 8 год внутрішньовенно) протягом 10–14 днів.

Раннє залучення фахівців з інфекційних хвороб може допомогти в оптимізації антибактеріальної терапії, особливо за відсутності відповіді на першу лінію терапії. Коли дані про культуру і чутливість доступні, спектр охоплення повинен бути звужений. Індивідуальне дозування антибіотиків може допомогти поліпшити виживання у найбільш тяжких септичних пацієнтів. Відповідно до нових рекомендацій SSC стратегії дозування повинні бути засновані на фармакокінетичних і фармакодинамічних принципах. Ця рекомендація заснована на спостереженні, що початкові дози антибіотиків часто недостатні через збільшення обсягу розподілу (VD) і збільшення ниркового кліренсу – двох фізіологічних змін, зумовлених вагітністю. Крім того, ожиріння у вагітних зростає в усьому світі і є незалежним фактором ризику виникнення акушер-

ського сепсису. Стандартне дозування антибіотиків у вагітних з ожирінням може бути неадекватним через змінену фармакокінетику і проникнення у тканини. Swank та співавтори виявили, що лише за використання 3 г замість 2 г цефазоліну під час антибіотикопрофілактики під час КС у жінок з індексом маси тіла >30 кг/м<sup>2</sup> змогли досягти рекомендованої мінімальної інгібувальної концентрації цефазоліну у крові.

Комбінована емпірична АБТ передбачає призначення щонайменше двох антибактеріальних препаратів різних класів, дія яких спрямована на найбільш вірогідних бактеріальних збудників [6].

Після ідентифікації збудника слід звузити емпіричну АБТ відповідно до чутливості виділеного збудника/збудників (деескалація). Тривалість АБТ, навіть для серйозних інфекцій, пов'язаних з сепсисом та СШ, у більшості випадків не повинна перевищувати 10 діб. Більш тривалі курси АБТ можуть бути застосовані у хворих з:

- уповільненою клінічною відповіддю;
- наявністю вогнища інфекції;
- наявністю бактеріємії, що спричинена резистентними до оксациліну штамами золотистого стафілокока;
- деякими грибковими та вірусними інфекціями;
- імуносупресією (у тому числі нейтропенією). Визначення рівня прокальцитоніну може використовуватися з метою прийняття рішення щодо припинення АБТ та скорочення її тривалості [34].

З урахуванням фармакокінетики та фармакодинаміки антибіотиків їх поділено на так звані дозозалежні та час-залежні (табл. 11).

При нозокоміальному сепсисі доцільно застосовувати комбінацію двох антибактеріальних препаратів, одним з яких може бути аміноглікозид (тобраміцин) (табл. 12).

За наявності сепсису або септичного шоку (табл. 13) [4, 13, 38–43]:

- Піперацилін-тазобактам 4,5 г кожні 8 год або цiproфлорксацин 600 мг кожні 12 год плюс гентаміцин 3–5 мг/кг на день у розділених дозах кожні 8 год;
- Карбапенеми, такий, як меропенем, – від 500 мг до 1 г кожні 8 год + гентаміцин;
- Метронідазол 500 мг кожні 8 год може розглядатися для забезпечення дії на анаеробних збудників;
- Якщо є підозра на групи стрептококової інфекції – кліндаміцин 600 мг до 1,2 г три або чотири рази на день;
- Якщо існують чинники ризику для MRSA-септицемії, додати тейкопланін 10 мг/кг кожні 12 год протягом трьох діб, потім 10 мг/кг кожні 24 год або лінезолід 600 мг кожні 12 год.

**Кортикостероїди.** Експерти не рекомендують рутинне застосування внутрішньовенно гідрокортизону для лікування пацієнтів з СШ, якщо адекватна рідинна ресусцитація та вазопресорна терапія здатні стабілізувати гемодинаміку. Якщо цього досягти неможливо, допустимим є внутрішньовенне застосування гідрокортизону у дозі 200 мг/добу. Використовується тільки водорозчинний гідрокортизон внутрішньовенно і тільки у дорослих у дозі не більше 200 мг/добу (рівень 2С). Після болюсного уведення 50 мг препарат вводиться у формі постійної внутрішньовенної інфузії для запобігання коливань рівня глюкози. Кортикостероїди повинні бути скасовані, як тільки припиняється уведення вазопресорів. Кортикостероїди не повинні застосовуватися за відсутності клініки шоку (рівень 1 D) [21, 37].

**Препарати крові** – підтримується рівень гемоглобіну 70–90 г/л. Свіжозаморожена плазма у дозі не менше 15 мл/кг використовується за наявності кровотечі та при інвазивних процедурах на тлі коагулопатії. Свіжозаморожена плазма не повинна використовуватися тільки для корекції лабораторних змін за відсутності кровотечі або інвазивних процедур. Підтримується кількість тромбоцитів вище 50 000 мкл. Трансфузія еритроцитарної маси рекомендована за умови зниження концентрації гемоглобіну <70,0 г/л у дорослих пацієнтів за відсутності шемічної хвороби серця, ХОЗЛ, тяжкої гіпоксемії та гострої крововтрати. Еритропоетин не рекомендовано для лікування анемії у хворих із сепсисом та СШ. Свіжозаморожену плазму не рекомендовано використовувати для корекції порушень системи згортання крові за відсутності ознак кровотечі або запланованих інвазивних процедур. Профілактична трансфузія тромбоцитів показана, якщо їхня кількість <10×10<sup>9</sup>/л, за відсутності явної кровотечі, і при кількості <20×10<sup>9</sup>/л, якщо у пацієнта суттєвий ризик кровотечі. Більш високий рівень тромбоцитів (≥50×10<sup>9</sup>/л) рекомендується при активній кровотечі, операції або інвазивних процедурах [37].

**Імуноглобуліни.** Автори рекомендацій не радять застосування внутрішньовенно імуноглобуліну у хворих із сепсисом та СШ.

**Штучна вентиляція легень (ШВЛ).** Штучна вентиляція легень (інвазивна, неінвазивна) показана при гострому респіраторному дистрес-синдромі.

**Критерії початку респіраторної підтримки при сепсисі** [44–49]:

**Абсолютні:**

- Відсутність самостійного дихання і патологічні ритми дихання
- Порушення прохідності дихальних шляхів
- Зниження респіраторного індексу менше 200 мм рт.ст.
- Септичний шок
- Порушення гемодинаміки (небезпечні порушення ритму, стійка тахікардія більше 120 за 1 хв, гіпотензія)
- Відсутність свідомості.

**Відносні** (комбінація 2 і більше факторів є показанням до початку респіраторної підтримки):

- Зниження респіраторного індексу менше 300 мм рт.ст. при комбінації з іншими критеріями

- Розвиток септичної енцефалопатії та набряку головного мозку з пригніченням свідомості і порушенням ФЗД
- Гіперкапінія або гіпокапінія (PaCO<sub>2</sub> менше 25 мм рт.ст.)
- Тахіпное більше 40 на 1 хв (або 24 – при загостренні хронічного обструктивного захворювання легень) і прогресуюче збільшення хвилинного об'єму вентиляції
- Зниження комплаєнсу легень менше 60 мл/см вод.ст.
- Збільшення опору дихальних шляхів більше 15 см вод.ст./л/с
- Втома пацієнта, залучення допоміжних дихальних м'язів.

**Терапія вибору:**

1. Застосування дихального об'єму менше 10 мл/кг маси тіла (рекомендується 6 мл/кг)
2. Оптимальне ПДКВ (5–10 см вод.ст.)
3. Переважно застосування допоміжних режимів респіраторної підтримки
4. Застосування маневрів відкриття альвеол (рекрутмент-маневр)
5. За відсутності ефекту від п.п. 1–4 – застосування вентиляції у позиції лежачи на животі.

Вентиляція у позиції лежачи на животі виявляє низку цікавих фізіологічних функцій у дихальній системі, що призводить до часткового розвантаження правого шлуночка. Перевага вентиляції у положенні на животі пов'язана з перерозподіленням кровотоку та поліпшенням вентиляції/перфузії, а не до збільшення легеневої аерації. Позиція на животі також здатна зменшити можливість виникнення вентилятор-індукованого пошкодження легень (шляхом поліпшення розподілення напруження/деформації) та модуляції біотравми [50].

**Терапія резерву:**

6. За відсутності ефекту від п.п. 1–5 – застосування інверсного співвідношення вдиху та видиху
7. За відсутності ефекту від п.п. 1–6 – інгаляційне уведення оксиду азоту у дозі 5 ppm
8. При зниженні респіраторного індексу менше 70 мм рт.ст. і за відсутності ефекту від п.п. 1–6 – застосування екстракорпоральної мембранної оксигенації.

**NB!** За відсутності протипоказань хворі на ШВЛ повинні перебувати у напівсидячому положенні (до 30–45 градусів) для зниження ризику вентилятор-асоційованої пневмонії. Гіперкапінія (або пермісивна гіперкапінія) у хворих ГРДС цілком допустима, якщо це необхідно для зниження плато тиску і ДО.

**Принципи безпечної ШВЛ [19]:**

1. Піковий тиск у дихальних шляхах не більше 30 см вод.ст.
2. Дихальний об'єм не більше 6–8 мл/кг маси тіла
3. Частота дихання і хвилинний об'єм вентиляції мінімально необхідні для підтримки PaCO<sub>2</sub> на рівні 30–40 мм рт.ст.
4. Швидкість пікового інспіраторного потоку у діапазоні від 3–40 до 70–80 л/хв
5. Профіль інспіраторного потоку – спадний (рампоподібний)
6. Фракція кисню у дихальній суміші – мінімально необхідна для підтримання достатнього рівня оксигенації артеріальної крові і транспорту кисню до тканин
7. Вибір ПТКВ – відповідно до концепції «оптимального ПТКВ», за якого транспорт кисню до тканин максимальний
8. Вибір ауто-ПТКВ – уникати появи високого ауто-ПТКВ: не більше 50% від величини загального ПТКВ
9. Тривалість інспіраторної паузи не більше 30% від тривалості часу вдиху
10. Співвідношення вдих/видих – не інвертувати відношення вдих/видих більше 1,5:1

Цільові параметри оксигенації та ШВЛ у режимі PCV

| Оксигенація                          | Параметри ШВЛ  |
|--------------------------------------|--|
| $\text{SaO}_2 \geq 90\%$             | $\text{Pinsp (Ppeak)} \leq 35$ см вод. ст.   |
| $\text{PaO}_2 \geq 65$ мм рт.ст.     | $\text{Pcontrol} \leq 27$ см вод.ст.,<br>$\text{PEEP} \leq 15$ см вод.ст.,<br>$\text{Pmean} \leq 20$ см вод.ст |
| $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 200$ | $\text{I:E} = 1:1,5 - 1:1$<br>( $\text{Ti} = 1,5 - 2,5$ с)   |
| $\text{PvO}_2 \geq 30$ мм рт.ст.     | $\text{FiO}_2 \leq 60\%$   |
| $\text{SvO}_2 \geq 65\%$             | $\text{Ve} = 100 - 140$ мл/кг/хв<br>$\text{VTE} = 6 - 8$ мл/кг   |

Таблица 15

Профілактичні дози препаратів для тромбопрофілактики [21, 34]

| Препарат             | Доза   |
|----------------------|--|
| Нефракційний гепарин | 5000 ОД підшкірно через 8–12 год                 |
| Еноксапарин          | 20–40 мг підшкірно 1 р/добу                      |
| Дальтепарин          | 2500–5000 МО підшкірно 1–2 р/добу                |
| Надропарин           | 0,3–0,6 мл (2850–5700 МО) підшкірно 1 р/добу     |
| Беміпарин            | 2500–3500 ОД підшкірно                           |
| Парнапарин натрію    | 0,3 (3200 анти-Ха МО) – 0,4 мл (4250 анти-Ха МО) |

11. Синхронізація хворого з респіратором – використання седативної терапії та, за необхідності, – нетривала міоплегія, а не гіпервентиляція.

Не рекомендовано проведення високочастотної ШВЛ у дорослих пацієнтів із сепсис-індукованим ГРДС, а також тривале застосування м'язових релаксантів (понад 2 доби) [27, 34].

Респіраторну терапію потрібно проводити за технологією step by step. Стратегічні напрямки респіраторної підтримки (step by step)[5]:

1. При  $\text{SpO}_2 < 90\%$  – інгаляція зволоженого кисню від 4–6 л/хв до 10–15 л/хв.
2. При неефективності й подальшому  $\text{SpO}_2 < 90\%$  – інвазивна ШВЛ (CPAP або BiPAP).
3. При  $\text{SpO}_2 < 90\%$ , участі в акті дихання допоміжних м'язів та/або появи ознак церебральної дисфункції – інвазивна штучна вентиляція легень.
4. При  $\text{SpO}_2 < 90\%$  – інвазивна ШВЛ + PEEP + IVR.
5. При  $\text{SpO}_2 < 90\%$  – інвазивна ШВЛ + PEEP + IVR +  $\text{FiO}_2$  0,6.
6. При  $\text{SpO}_2 < 90\%$  – інвазивна ШВЛ + PEEP + IVR +  $\text{FiO}_2$  0,6 + фуросемід 0,5–1 мг/кг.
7. При  $\text{SpO}_2 < 90\%$  – інвазивна ШВЛ + PEEP + IVR +  $\text{FiO}_2$  1,0 (не більше ніж 24 год). Інвазивна штучна вентиляція легень проводилася у режимі PCV. Намагалися досягнути цільових показників оксигенації за допомогою параметрів PCV, що подані у табл. 14.

Якщо зазначені вище параметри ШВЛ не забезпечують досягнення бажаних показників оксигенації, необхідно проводити їхню корекцію шляхом step by step.

**Корекція незадовільної оксигенації при інвазивній ШВЛ.** При незадовільній оксигенації:

- ↑PEEP до 10–14 см вод.ст.;
  - ↑Ti до 1,7–2,5 с (I:E = 1:1).
- Якщо і це не приводить до бажаного ↑ $\text{SaO}_2$  і  $\text{PaO}_2$ :
- ↑Pressure control до 28–30 см вод.ст.;
  - ↑ $\text{FiO}_2$  до 65–70%.

У подальшому доцільно pressure control утримувати у межах 20–25 см вод.ст.

Респіраторну терапію слід проводити методом step-by-step, а за необхідності інвазивної механічної вентиляції легень – pressure control ventilation.

**Седатія.** Рекомендується звести до мінімуму подовжену та періодичну седатію пацієнтів з сепсисом, яким проводять ШВЛ. У протокол повинні бути включені такі критерії, як глибина седатії, що оцінюється на підставі стандартних шкал.

Режим проведення седатії може бути заснований або на болосному уведенні препаратів, або на їхній постійній інфузії зі щоденним перериванням седатії у денний час (або переведенням хворого у менш глибоку седатію), та застосовувати препарати **найкоротшого терміну дії**.

Застосування м'язових релаксантів при сепсисі необхідно по можливості уникати. Якщо потреба у їхньому застосуванні все таки є, то необхідний моніторинг глибини блоку (TOF).

**Контроль глікемії.** Безпечний рівень глюкози у плазмі крові – менше 8,3 ммоль/л (150 мг/дл). Починати уведення інсуліну слід за наявності рівня глюкози крові (після дворазового визначення) понад 180 мг/дл (>10 ммоль/л). Рекомендовано контролювати глікемію кожні 1–2 год до того часу, поки рівень глюкози крові та швидкість інфузії інсуліну не будуть сталими, після чого контроль глікемії проводиться кожні 4 год. Якщо у хворого встановлено артеріальний катетер, проби крові рекомендовано брати саме з нього (не капілярну кров) [27, 34, 37].

**Уведення соди (натрію гідрокарбонату).** Не рекомендується рутинне застосування розчину бікарбонату натрію з метою покращання показників гемодинаміки та/або зменшення потреби у вазопресорній підтримці за умови рівня pH  $\geq 7,15$ .

**Профілактика тромбоемболічних ускладнень.** У хворих із сепсисом та СШ рекомендують проведення фармакологічної тромбопрофілактики шляхом застосування нефракціонованого гепарину (НФГ) або низькомолекулярного гепарину (НМГ) за умови відсутності протипоказань до застосування; перевагу віддають НМГ перед НФГ. За умови протипоказань до застосування фармакологічної профілактики венозного тромбоемболізму (ВТЕ) рекомендоване використання механічних заходів профілактики (переміжна компресія нижніх кінцівок). Оптимальним методом профілактики ВТЕ у пацієнтів високого ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень є комбінація фармакологічних та механічних засобів.

**Антикоагулянти.** Не рекомендується застосування антитромбіну, немає даних щодо ефективності призначення тромбомодуліну та гепарину для лікування сепсису та СШ (табл. 15).

Критерії гострої ниркової недостатності – RIFLE

| Клас | Критерії клубочкової фільтрації (КФ)                    | Критерії сечовиділення                                  |
|------|---|---|
| R    | Збільшення креатиніну в 1,5 рази, або зниження КФ > 25% | Діурез менше 0,5 мл/кг/год за 6 год                     |
| I    | Збільшення креатиніну у 2 рази, або зниження КФ > 50%   | Діурез менше 0,5 мл/кг/год за 12 год                    |
| F    | Збільшення креатиніну у 3 рази, або зниження КФ > 75%   | Діурез менше 0,3 мл/кг/год за 24 год, або анурія 12 год |
| L    | Втрата функції нирок більше 4 тиж                       |   |
| E    | Термінальна ниркова недостатність                       |   |

Таблиця 17

Стадії гострої ниркової недостатності (AKIN, 2005)

| Стадія | Критерії клубочкової фільтрації   | Критерії сечовиділення                                  |
|--------|---|---|
| 1      | Збільшення креатиніну >0,3 мг/дл (26,4 ммоль/л), або в 1,5–2 рази від норми   | Діурез менше 0,5 мл/кг/год за 6 год                     |
| 2      | Збільшення креатиніну 2–3 рази від норми  | Діурез менше 0,5 мл/кг/год за 12 год                    |
| 3      | Збільшення креатиніну у 3 рази від норми, або >4,0 мг/дл (354 ммоль/л), або гостре підвищення на 0,5 мг/дл (44 ммоль/л) | Діурез менше 0,3 мл/кг/год за 24 год, або анурія 12 год |

Таблиця 18

Стадії гострого ураження нирок (KDIGO, 2012)

| Стадія | Рівень креатиніну у крові   | Об'єм виділеної сечі                                   |
|--------|---|--|
| 1      | В 1,5–1,9 рази вище вихідного або підвищення на >0,3 мг/дл (>26,5 мкмоль/л)   | <0,5 мл/кг/год за 6–12 год                             |
| 2      | У 2,0–2,9 рази вище вихідного   | <0,5 мл/кг/год за >12 год                              |
| 3      | У 3,0 рази вище вихідного, або підвищення до >4,0 мг/дл (>353,6 мкмоль/л), або початок терапії, або у хворих <18 років, зниження рСКФ до <35 мл/хв на 1,73 м <sup>2</sup> | <0,3 мл/кг/год за >24 год, або анурія протягом >12 год |

**Профілактика стресових виразок ТТ.** Настанови рекомендують проводити профілактику стрес-індукованих виразок у пацієнтів із сепсисом та СШ за умов наявності факторів ризику розвитку шлунково-кишкової кровотечі (ШКК). З метою профілактики ШКК рекомендоване застосування препаратів групи інгібіторів протонної помпи або антагоністів H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів. Не рекомендовано проводити профілактику стресових виразок у пацієнтів без факторів ризику розвитку ШКК.

**Нутритивна підтримка.** Слід надавати перевагу ентральному харчуванню пацієнтів з сепсисом та СШ, якщо це можливо. Автори рекомендацій пропонують застосування раннього трофічного/низькокалорійного ентерального харчування у пацієнтів у критичному стані з сепсисом та/або СШ залежно від переносимості харчування хворим. Не рекомендовано використання омега-3-жирних кислот, аргініну та глутаміну у якості імунного додатку до нутритивної підтримки у пацієнтів у критичному стані. Також настанова не рекомендує проведення постійного моніторингу залишкового об'єму шлунка (застою) у пацієнтів з сепсисом та СШ. Контроль залишкового шлункового об'єму можна проводити у хворих з високим ризиком аспірації (для пацієнтів з нехірургічним сепсисом та СШ). Хворим з порушенням моторики шлунка рекомендоване застосування прокінетиків (метоклопрамід або еритроміцин – парентеральна форма еритроміцину в Україні на сьогодні не зареєстрована) або проведення постпілоричного харчування шляхом встановлення інтестинального зонда.

Після останніх публікацій щодо визначення поняття сепсису та СШ, рекомендацій щодо проведення заходів інтенсивної терапії у профільних медичних часописах активно продовжуються обговорення та наукові дискусії, особливої

уваги заслуговують питання обґрунтування об'єму та складу інфузійної терапії сепсису та СШ. L. Bурне, F. Van Haren роблять висновок, що новітня історія інфузійної терапії вчить тому, що надмірно агресивні спроби «нормалізувати фізіологію», зосередивши увагу на цифрах, можуть бути шкідливими для хворого. Найбільш важливим внеском, спрямованим на покращання лікування пацієнтів інтенсивної терапії, було вилучення неефективних та потенційно небезпечних методів лікування сепсису та СШ [29].

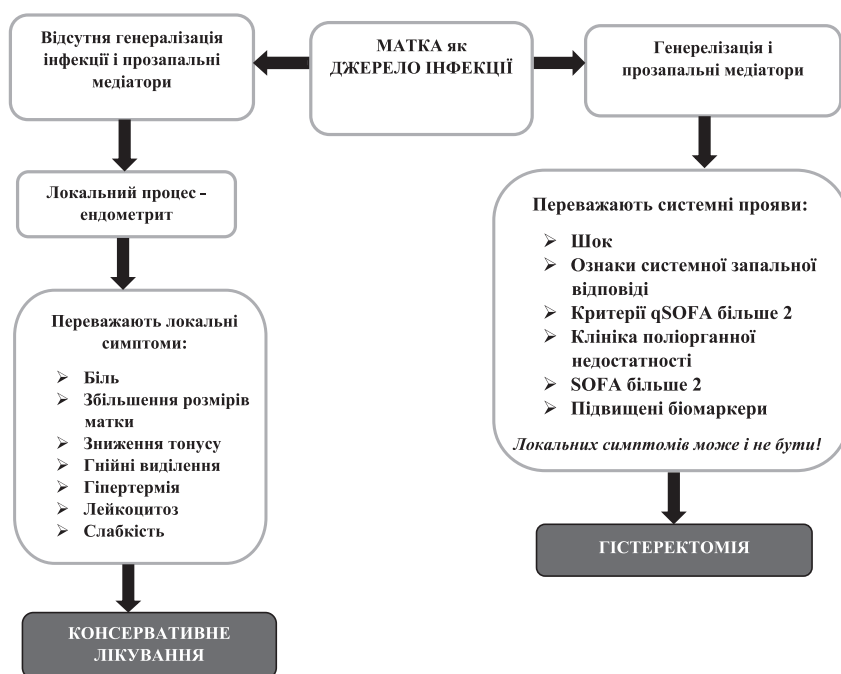
**Ниркова замісна терапія.** Рекомендована за наявності ниркової недостатності, а постійна гемофільтрація показана для регулювання водного балансу у гемодинамічно нестабільних пацієнтів. Сьогодні оцінювання ступеня тяжкості ниркової дисфункції/недостатності проводиться за шкалами RIFLE (показання для ниркової замісної терапії стадія «F»; табл. 16), AKIN (показання для ниркової замісної терапії стадія «3»; табл. 17), стадія «3» за критеріями гострого ниркового пошкодження – за шкалою KDIGO (табл. 18). Знання цих критеріїв особливо важливе, тому що тяжкий сепсис і септичний шок в акушерстві у 70–80% випадків перебігають з ураженням функції нирок [21].

## РОЗРОДЖЕННЯ

Рішення про те, чи слід переривати вагітність або пролонгувати, залежить від низки факторів, включаючи стан пацієнтки, гестаційний термін плода, стан плода, наявність хоріоамніоніту. Спроби раннього розродження у пацієнтки з тяжкою серцево-судинною недостатністю через сепсис може збільшити смертність, як матері, так і плода, якщо немає достовірних даних, що хоріоамніоніт є джерелом сепсису. Якщо ризик пролонгації вагітності переважає ризик передчасних пологів, слід розглянути уведення антенатально гормонів і сульфату магнію для поліпшення показників плода при передчасних пологах.



## ДИСТАНЦІОННЕ ОБУЧЕННЯ



**Мал. 4. Алгоритм визначення тактики санації вогнища інфекції (гістеректомія)**

Таблиця 19

### Перелік основних лікарських засобів (100% імовірність використання)

| Лікарська група                                     | Лікарський засіб   | Показання  | Рівень доказовості |
|---|--|--|--------------------|
| Пеніциліни з інгібіторами β-лактамаз                | Амоксицилін/клавуланова кислота – порошок для приготування розчину для ін'єкцій. По 1,2 г кожні 8 год внутрішньовенно                | Емпірична терапія сепсису, коли збудник невідомий і жінка не в критичному стані      | 1A                 |
| Цефалоспорини II покоління                          | Цефуроксим – порошок для приготування розчину для ін'єкцій 1,5 г. Кожні 8 год внутрішньовенно  | Емпірична терапія сепсису, коли збудник невідомий і жінка не в критичному стані      | 1 A                |
| Цефалоспорини III покоління                         | Цефтріаксон – порошок для приготування розчину для внутрішньовенного і внутрішньом'язового уведення 1 г. Кожні 8 год внутрішньовенно | Емпірична терапія сепсису, коли збудник невідомий і жінка не в критичному стані      | 1A                 |
| Похідні імідазолу                                   | Метронідазол – розчин для інфузій 500 мг/100 мл. Кожні 8 год внутрішньовенно   | Емпірична терапія сепсису, коли збудник невідомий, для покриття анаеробних збудників | 1A                 |
| Антибактеріальні препарати системної дії, макроліди | Кларитроміцин – порошок ліофілізований для приготування розчину для інфузії, 500 мг кожні 12 год внутрішньовенно                     | Емпірична терапія сепсису, коли збудник невідомий і жінка не в критичному стані      | 1 A                |
| Аміноглікозиди                                      | Гентаміцину сульфат – розчин для ін'єкцій 4%, 3–5 мг/кг на день у розділених дозах кожні 8 год                                       | Емпірична терапія сепсису, коли збудник невідомий, для покриття анаеробних збудників | 1A                 |
| Макроліди   | Еритроміцин – таблетки, 250 мг кожні 6 год   | Емпірична терапія сепсису, коли збудник невідомий і жінка не в критичному стані      | 1B                 |
| Пеніциліни  | Ампіцилін – порошок для приготування розчину для ін'єкцій, 1000 мг кожні 6 год внутрішньовенно                                       | Емпірична терапія сепсису, коли збудник невідомий і жінка не в критичному стані      | 1A                 |
| Розчини, що впливають на водно-електролітний баланс | Внутрішньовенне уведення розчинів кристалоїдів (перевага віддається збалансованим розчинам) у формі інфузії, 500–1000 мл             | Сепсис   | 1A                 |

Перелік додаткових лікарських засобів  
(Менша імовірність використання)

| Лікарська група   | Лікарський засіб   | Показання                                | Рівень доказовості |
|---|--|--|--------------------|
| Комбінація бета-лактамів з інгібіторами β-лактамаз                  | Піперацилін і тазобактам – порошок для приготування розчину для ін'єкцій, 4,5 г 3–4 рази на добу   | Сепсис, септичний шок                    | 1А                 |
| Фторхінолони без антисиньогнійної властивості                       | Моксифлоксацин – 400 мг 1 раз на добу<br>Офлоксацин – 400 мг 2 рази на добу<br>Пефлоксацин – 400 мг 2 рази на добу внутрішньовенно   | Сепсис, септичний шок                    | 1В                 |
| Фторхінолони з антисиньогнійною властивістю                         | Ципрофлоксацин – розчин для інфузії 0,2%, по 100 мл по 600 мг 2 рази на добу або 400 мг 3 рази на добу внутрішньовенно   | Сепсис, септичний шок                    | 1В                 |
| Карбапенеми   | Меропенем – порошок для приготування розчину для внутрішньовенного уведення 0,5 г по 1,0 г кожні 8 год внутрішньовенно<br>Ертапенем – ліофілізат для приготування розчину для внутрішньовенного уведення 1 г, по 1,0 г кожні 8 годин внутрішньовенно<br>Іміпенем – порошок для приготування розчину для інфузії 500 мг 4 рази на добу або 1 г 3–4 рази на добу внутрішньом'язово | Сепсис, септичний шок                    | 1В                 |
| Антибіотики глікопептидної структури, активні по відношенню до MRSA | Ванкомицин – порошок для приготування розчину для інфузії 1 г<br>Рифампіцин – 300–450 мг   | Сепсис, септичний шок                    | 1В                 |
| Кардіотонічні препарати, за виключенням серцевих глікозидів         | Норадреналін – концентрат для приготування розчину для внутрішньовенного уведення 2 мг/мл 4 мл   | При низькому серцевому викиді            | Е                  |
|   | Допамін – концентрат для приготування розчину для інфузії 5 мг/мл по 5 мл  |  |                    |
|   | Добутамін – ліофілізат для приготування розчину для інфузії 250 мг   |  |                    |
| Інгібітори нейрамінідази  | Озелтамівір – капсули 75 мг  | При вірусній етіології                   | С                  |
| Кортикостероїди   | Гідрокортизону ацетат – суспензія для ін'єкцій 2,5% 2 мл, 200–300 мг/добу протягом 7 днів, поділена на 3 або 4 уведення, або безперервною інфузією   | Септичний шок                            | С                  |
| Антикоагулянти  | Фраксипарин – розчин для ін'єкцій 2850 МЕ анти-Ха/0,3 мл   | Профілактика тромбоемболічних ускладнень | А                  |
| Блокатори гістамінових H <sub>2</sub> -рецепторів                   | Фамотидин – таблетки 40 мг   | Профілактика стресових виразок           | А                  |

*Ситуації, за наявності яких слід вирішити питання про доцільність гістеректомії:*

- крім матки, не виявлено інших джерел інфекції, які б були причиною тяжкості стану;
- при невідповідності погіршення стану пацієнтки та симптомів основного захворювання (наростання органної дисфункції);
- наростання симптомів загальної відповіді організму на запалення, незважаючи на адекватно інтенсивну терапію;
- наростання рівнів С-реактивного білка та прокальцитоніну;
- антенатальна смерть плода на тлі інфекційного процесу будь-якої локалізації;
- ознаки появи або прогресування поліорганної дисфункції.

Первинним джерелом сепсису в акушерстві зазвичай є вагітна, післяабортна або післяпологова матка. Ознаки класичної септичної матки: наявність гнійного чи гнійно-некротичного запалення децидуальної оболонки й міометрія, як

правило, поєднується з тромбофлебітом вен матки та малого таза. Морфологічними наслідками SIRS є васкуліти, інтерстиційне запалення, гіперплазія лімфоїдної тканини та органів кровотворення. Компонентом септичного шоку зазвичай є ДВЗ-синдром. Залежно від переважаючого процесу (коагуляція чи фібриноліз) проявами ДВЗ-синдрому будуть утворення фібринових згустків у мікроциркуляторному руслі або коагулопатичні кровотечі (мал 4).

#### Показання до органозберігальної тактики:

- верифіковане/сановане інше джерело інфекції, що зумовлювало тяжкість стану хворої;
- стабільні показники SIRS;
- не прогресує синдром поліорганної дисфункції;
- не зростає рівень прокальцитоніну;
- живий плід;
- немає клініки септичного шоку.

#### АНЕСТЕЗІЯ

На сьогодні жодне велике рандомізоване дослідження не торкнулося питання про те, чи приведе виконання нейроак-

Вибір антибактеріального препарату залежно від збудника [21]

| Staphylococcus spp.  | Enterococcus spp.  | S. pneumoniae   | Стрептококи груп А, В, С и G   |
|--|--|---|--|
| Оксацилін<br>Еритроміцин<br>Кліндаміцин<br>Левофлоксацин<br>Моксифлоксацин<br>Ванкоміцин<br>Лінезолід<br>Даптоміцин<br>Тігециклін<br>Сульфаметоксазол/<br>триметоприм<br>Гентаміцин<br>Хлорамфенікол<br>Тетрациклін<br>Доксициклін<br>Рифампіцин | Ампіцилін<br>Ампіцилін/сульбактам<br>Амоксицилін/клавулат<br>Іміпенем<br>Гентаміцин<br>Стрептоміцин<br>Ванкоміцин<br>Тігециклін<br>Даптоміцин<br>Лінезолід<br>Нитрофурантоїн | Бензилпеніцилін<br>Ампіцилін<br>Цефуроксим<br>Цефотаксим<br>Цефтріаксон<br>Іміпенем<br>Меропенем<br>Еритроміцин<br>Левофлоксацин<br>Моксифлоксацин<br>Кліндаміцин<br>Рифампіцин<br>Хлорамфенікол<br>Тетрациклін<br>Доксициклін<br>Лінезолід<br>Сульфаметоксазол/<br>триметоприм | Бензилпеніцилін<br>Левофлоксацин<br>Моксифлоксацин<br>Ванкоміцин<br>Еритроміцин<br>Кліндаміцин<br>Тетрациклін<br>Доксициклін<br>Тігециклін<br>Хлорамфенікол<br>Даптоміцин<br>Лінезолід<br>Нітрофурантоїн<br>Рифампіцин |

Таблиця 22

Стратифікація ризику використання антибактеріальних та антифунгіцидних засобів під час вагітності [21]

| Протипоказані  | Використовуються з обережністю  | Безпечні   |
|--|---|--|
| Доксициклін<br>Сульфаметоксазол/триметоприм<br>Метронідазол (у I триместрі)<br>Сульфаніламід<br>Тетрациклін<br>Фторхінолони<br>Хлорамфенікол Аміноглікозиди (крім гентаміцину)<br>Ванкоміцин (у I триместрі)<br>Лінезолід<br>Флуконазол<br>Каспофунгін<br>Вориконазол<br>Міконазол (у II–III триместрах)<br>Кліндаміцин<br>Кларитроміцин | Гентаміцин<br>Амфотерицин В<br>Ванкоміцин (у II–III триместрах)<br>Кетоконазол<br>Міконазол (тільки у I триместрі)<br>Лінкоміцин<br>Нітрофурантоїн<br>Рифампіцин<br>Тейкопланін<br>Триметоприм<br>Метронідазол (у II–III триместрах)<br>Іміпенем/циластатин | Меропенем<br>Азитроміцин<br>Еритроміцин<br>Джозаміцин<br>Пеніциліни<br>Цефалоспорины |

сіальної або загальної анестезії до кращих або гірших результатів при акушерському сепсисі. Нейроаксіальні методи зазвичай вважаються відносно протипоказаними у септичного пацієнта. По-перше, наявність і ступінь системної вазодилатації і скомпрометованої серцево-судинної системи при сепсисі роблять подальшу симпатичну блокаду вкрай небезпечною. По-друге, може бути наявною супутня тромбоцитопенія або коагулопатія, що збільшує ризик ускладнень і кровотечі. По-третє, може виникнути підвищений ризик виникнення менінгіту, епідурального або спинномозкового абсцесу.

Існує мало рекомендацій щодо застосування нейроаксіальних методів у породіль із сепсисом або бактеріємією. Слід відзначити, що епідуральні абсцеси також виникали у породіль з низьким ризиком після пологів, які не отримували епідуральної аналгезії. Ризик інфікування ЦНС при застосуванні нейроаксіальних методів вважається дуже низьким у пацієнтів, які отримують антибіотики. Поточні рекомендації передбачають, що пацієнтам з ознаками системної інфекції можна безпечно виконати одноразову (single shot) спінальну анестезію, за умови, що пацієнтку лікували антибіотиками і була отримана

клінічна відповідь на їхнє застосування. Однак метод з встановленням постійного епідурального катетера більш суперечливий. У вкрай тяжких пацієнток у разі виконання індукції загальної анестезії препаратом вибору може стати кетамін. Під час анестезії необхідно проводити інвазивний моніторинг гемодинаміки, щоб виявити ранні зміни гемодинаміки і почати вазопресорну та інотропну підтримку [6].

**Подальше ведення:** проведення реабілітаційних заходів з метою відновлення репродуктивного здоров'я, грудне вигодовування, післяпологова контрацепція, лікувально-оздоровча гімнастика, за наявності проявів поліорганної патології – консультація суміжних спеціалістів.

**Індикатори ефективності лікування:**

- Санація (видалення) вогнища інфекції
- Зменшення, відсутність ознак інфекційного процесу
- Нормалізація гемодинамічних показників (АТ, ЧСС)
- Нормалізація функції нирок
- Відновлення свідомості
- Відсутність ознак ГРДС і/або пневмонії
- Припинення ШВЛ.

**Акушерский сепсис  
(Клиническая лекция)****Т.Г. Романенко, С.А. Дубров, Е.Н. Сулименко,  
О.Н. Сулименко**

В статье приведен обзор данных с особенностями диагностики сепсиса в акушерской практике, ведения пациентов с сепсисом и септическим шоком. Обзор обновленных рекомендаций позволит внедрить современные принципы диагностики и интенсивной терапии данной категории пациентов. Кроме того, обсуждаются стратегии, связанные с анестезиологическим ведением беременных, рожениц и родильниц с сепсисом или с риском развития сепсиса во время беременности и в послеродовой период.

**Ключевые слова:** сепсис, септический шок, Sepsis-3, интенсивная терапия сепсиса, антибактериальная терапия, жидкостная рецитация, акушерство.

**Obstetric sepsis  
(Clinikal lecture)****T. Romanenko, S. Dubrov, Y. Sulimenko,  
O. Sulimenko**

The article provides an overview of data with features of diagnosis of sepsis in obstetric practice, management of patients with sepsis and septic shock, including new data. Review of the updated recommendations will allow to introduce modern principles of diagnosis and intensive therapy of sepsis and septic shock and to improve the results of treatment of this category of patients. In addition, strategies are discussed that are associated with the anesthetic management of pregnant women, parturients and puerperas with sepsis or with the risk of developing sepsis during pregnancy and the postpartum period.

**Key words:** sepsis, septic shock, Sepsis-3, intensive therapy of sepsis, antibiotic therapy, fluid resuscitation, obstetrics.

**Сведения об авторах**

**Романенко Тамара Григорьевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 721-96-19. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com

**Дубров Сергей Александрович** – Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца МЗ Украины, 01601, г. Киев, бул. Т.Шевченко, 13.

**Сулименко Евгений Николаевич** – Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Сулименко Ольга Николаевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. – 2016. – Т. 315, № 8. – P. 801-810.
- World Health Organization. Statement on maternal sepsis. Geneva: WHO; 2017. Accessed 20 Feb 2017].
- SOGC Clinical Practice Guideline. The Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease No. 298, October 2013. 10 p (Replaces 149, September 2004).
- Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. N Eng J Med 2015;372:1629-38.
- Підгірний Я.М. Особливості діагностики сепсису у вагітних та породіль // Медицина невідкладних станів. – 2017. – № 3 (82).
- Шифман Е.М., Куликов А.В. Сепсис во время беременности и послеродовом периоде // Вестник акушерской анестезиологии. – 2018. – № 7 (9).
- Burlinson C., Sirounis D., Walley K., Chau A. Sepsis in pregnancy and the puerperium. Int J Obstet Anesth. 2018 Jun 16.
- Chhabra S., Kaipa A., Kakani A. Reduction in maternal mortality due to sepsis. J. Obstet. Gynaecol. 2005; 25 (2): 140–142.
- French L.M., Smail F.M. Antibiotic regimens for endometritis after delivery. Cochrane Database Syst. Res. 2007; Issue 1.
- Kankuri E., Kurki T., Carlson P., Hilesmaa V. Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2003; 82 (8): 730-735.
- Neligan P.J., Laffey J.G. Clinical review: Special populations critical illness and pregnancy. Crit. Care 2011; 15 (4): 227.
- Foley M.R., Strong T.H., Garite T.J., eds. Obstetric intensive care manual. 3-rd ed. New York: McGraw-Hill Comp.; 2011.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Bacterial Sepsis in Pregnancy: Green-top guideline N 64a; 2012.
- Sheffield J. S. Sepsis and septic shock in pregnancy. Crit. Care Clin. 2004; 20: 651-660.
- Smaill F., Hofmeyr G.J. Antibiotic prophylaxis for cesarean section. Cochrane Database Syst. Rev. 2007; Issue 1.
- SOGC clinical practice guideline: Antibiotic prophylaxis in obstetric procedures N 247; 2010.
- Jamieson D.J., Theiler R.N., Rasmussen S.A. Emerging infections and pregnancy. Emerg. Infect. Dis. 2006; 12 (11): 1638-1643.
- Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practice / Chestnut D.H. et al. 4-th ed. New York: Elsevier Science; 2009.
- Bacterial Sepsis in Pregnancy NICE Green-top Guideline No. 64a 1st edition April 2012.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Bacterial Sepsis following Pregnancy// Green-top guideline. – 2012. – № 64b.
- Шифман Е.М., Куликов А.В. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения: Септические осложнения в акушерстве. – 2017. – С. 340-394.
- Vincent J.L. et al. Textbook of critical care. 6-th ed. / Elsevier Saunders; 2011.
- Vincent J.L., et al. Annual update in intensive care and emergency medicine 2012. Springer; 2012.
- Куликов А.В., Спиринов А.В., Левит А.Л., Малкова О.Г. Особенности септического шока в акушерстве // Анестезия и реаниматология. – 2012. – № 6. – С. 58-62.
- Серов В.Н. Неотложная помощь в акушерстве. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 254 с
- Wu C, Lan H, Han S, Chaou C, Yeh C, Liu S, Li C, Blaney G 3rd, Liu Z, Chen K. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. Ann Intensive Care. 2017 Sep 6;7(1):91.
- Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 // Intensive Care Med. – 2017. – P. 1-74.
- Rivers E.P., Katranji M., Jaehne K.A. et al. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. Minerva Anestesiologia. 2012; 78 (6): 712-724.
- Byrne F, Van Haren Fluid resuscitation in human sepsis: Time to rewrite history? // Ann Intensive Care. 2017; 7: 4.
- Marik P.E. et al. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41, Is. 7. – P. 1774-1781.
- Cessoni M. et al. What is fluid challenge? // Current opinion in CC. – 2011. – Vol. 17. – P. 290-295.
- Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. N Engl J Med. 2013 Oct 31;369(18):1726-34.
- Sadaka F. et al Fluid resuscitation in septic shock the effect of increasing fluid balance on mortality // J. Int. Care Med. – 2013.
- С.О. Дубров, О.Ю. Сорокина, К.А. Дуброва, Г.Б. Славута. Актуальність проблеми сепсису у світі та в Україні // Медична газета «Здоров'я України». – 22.03.2017.
- Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy in septic shock. Crit. Care Clin. 2009; 25 (4): 733-751.
- Kumar A., Roberts D., Wood K.E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit. Care Med. 2006; 34: 1589-1596.
- Дубров С.А. и соавт. Сепсис и септический шок: Новые определения. Диагностика. Интенсивная терапия. Особенности в акушерстве // Акушерство. Гинекология. Генетика. – 2018. – Т. 4, № 3 (13).

38. SOGC Clinical Practice Guideline. The Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease No. 298, October 2013. 10 p (Replaces 149, September 2004).
39. Netto CM, Whitten M, Shetty N. Postpartum sepsis. Br J Hosp Med (Lond). 2015 Aug; 76(8):C118-21.
40. Oud L. Pregnancy-associated severe sepsis. Curr Opin Obstet Gynecol. 2016 Apr; 28(2):73-8.
41. В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство / 23-е изд., доп. и перер. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2011.– 352 с.
42. Jiang LB, Zhang M, Jiang SY, Ma YF. Early goal-directed resuscitation for patients with severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISE, and ARISE. Crit Care. 2016 Jul 1;20(1):160.
43. Sartelli M, Weber DG, Ruppe E, Bassetti M, Wright BJ et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). World J Emerg Surg. 2016 Jul 15;11:33.
44. Zampieri FG, Mazza B. Mechanical Ventilation in Sepsis: A Reappraisal. Shock. 2016 Jul 21.
45. Gonzales JN, Lucas R, Verin AD. The Acute Respiratory Distress Syndrome: Mechanisms and Perspective Therapeutic Approaches. Austin J Vasc Med. 2015 Jun 4;2(1).
46. Goligher EC, Doufle G, Fan E. Update in Mechanical Ventilation, Sedation, and Outcomes 2014. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Jun 15;191(12):1367-73.
47. Kim WY, Hong SB. Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome: Recent Update. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2016 Apr;79(2):53-7.
48. Takeuchi M, Tachibana K. Mechanical ventilation for ARDS patients-for a better understanding of the 2012 Surviving Sepsis Campaign Guidelines. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2015;15(1):41-5.
49. Martensson J, Bellomo R. Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. Crit Care Clin. 2015 Oct;31(4):649-60.
50. Zampieri F.G., & Mazza B. (2017). Mechanical Ventilation in Sepsis. SHOCK, 47, 41–46.
51. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study. Crit Care Med. 2017 May;45(5):781-789.

Статья поступила в редакцию 15.01.2019

## ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ (одна або декілька правильних відповідей)

### 1. Сепсис – це:

- Загрозна життю органна недостатність, спричинена порушеною відповіддю організму на інфекцію
- Місцева запальна реакція у відповідь на збудник
- Системна відповідь на підозрювану або підтвержену інфекцію, що супроводжується мінімум двома критеріями синдрому системної запальної відповіді
- Інфекційне захворювання, збудником якого є *Borrelia burgdorferi*.

### 2. Септичний шок характеризується:

- Циркуляторною недостатністю, що проявляється артеріальною гіпотензією
- Підвищенням рівня лактату більше 2 ммоль/л
- Підвищенням рівня лактату більше 4 ммоль/л
- Вимогою уведення вазопресорів
- Усі відповіді правильні.

### 3. Спектр дослідження при підозрі на сепсис:

- Посів крові до призначення антибіотиків
- Визначення лактату у сироватці крові
- Рентгенограма легень, УЗД органів черевної порожнини, ехоКС
- Клінічний аналіз крові, тромбоцити, аналіз сечі, коагулограма, електроліти плазми, біохімічний аналіз крові
- Бактеріологічне дослідження
- Біомаркери
- Усі відповіді правильні.

### 4. Основні загальні критерії сепсису:

- Температура тіла понад 38,3 ° C або менше 36 ° C
- ЧСС більше 90 за 1 хв
- Тахіпноє (частота дихання > 20 на 1 хв)
- Змінений психічний статус
- Усі відповіді правильні.

### 5. «Комплект допомоги» у перші 3 год включає:

- Визначення рівня лактату
- Посів крові на гемокультуру після призначення антибактеріальної терапії

- Уведення антибіотиків широкого спектра дії
- Інфузію кристалодів 30 мл/кг (за перші 3 год) при гіпотонії або рівень лактату >4 ммоль/л.

### 6. Шкала QuickSOFA включає такі параметри:

- Коагуляція (тромбоцити <10<sup>9</sup>/мм<sup>3</sup>)
- Тахіпноє (> 22 за 1 хв)
- Гіпотонія (систолический тиск ≤ 100 мм рт.ст.)
- Діурез
- Зміни рівня свідомості (немає/порушена).

### 7. Пріоритетними ознаками сепсису у вагітних/породіль є:

- Рівень С-реактивного білка
- Температурна реакція
- Тахікардія
- Рівень лактату
- Лейкоцитоз
- Рівень прокальцитоніну
- Усі відповіді правильні.

### 8. Інфузійну ресусcitaцію слід розпочинати з:

- Колоїдів
- Альбуміну
- Кристалодів
- Препаратів гідроксиетилкрохмалю
- Желатинів.

### 9. Препаратом вибору для вазопресорного підтримання є:

- Дофамін
- Нордреналін
- Фенілефрин
- Левосимендан.

### 10. Антибактеріальними препаратами вибору при MRSA-інфекції є:

- Цефоперазон
- Левофлоксацин
- Лінезолід
- Ванкоміцин
- Амікацин.

# Диференційований підхід до призначення гормональної терапії у II триместрі гестації у вагітних після екстракорпорального запліднення

О.В. Кравченко

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Мета дослідження:** розроблення диференційованого підходу до призначення гормональної терапії у II триместрі гестації у вагітних після екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 28 жінок, вагітність у яких настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій. Критеріями виключення з дослідження були: багатоплідна вагітність, аномалії розвитку жіночих статевих органів, тяжка екстрагенітальна патологія у матері, вроджені аномалії плода.

Усі вагітні були комплексно обстежені і спостерігалися у I триместрі за програмами центрів репродукції, де відбулося ЕКЗ. Додатково проводили трансвагінальне ультразвукове дослідження за допомогою спеціальної тримірної програми VOCAL. **Результати.** У переважній більшості жінок (73,1%) спостерігалась гіпоплазія хоріона. Індекс васкуляризації хоріона також був нижчий у 76,9% вагітних після ЕКЗ. У 23,1% вагітних після ЕКЗ, у яких ріст хоріона і його васкуляризація відповідали гестаційній нормі, а також не спостерігалось ознак загрози викидня, гормональна терапія була поступово відмінена; 76,9% пацієнток з індукованою вагітністю та порушеним розвитком хоріона продовжували отримувати мікронізований прогестерон Лютеїна до 18–20 тиж гестації, а також венотонік Нормовен та метаболічний засіб Архітол (з 14-го до 18-го тиж вагітності).

Ефективність запропонованої терапії оцінювали за даними характеру кровотоку у міометрії. Так, аналіз кровотоку у маткових та спіральних артеріях у кінці першої половини вагітності засвідчив, що у 85% вагітних усереднений індекс резистентності (IR) як у спіральних артеріях, так і у маткових артеріях не відрізнявся від середніх популяційних показників.

**Заключення.** Запропонований комплекс лікарських засобів (Лютеїна, Нормовен, Архітол) забезпечує у переважній більшості пацієнток з індукованою вагітністю (80–85%) повноцінний приріст матково-плацентарного кровотоку завдяки адекватному проходженню другої хвилі інвазії цитотрофобласта у міометральні сегменти спіральних артерій, що створює оптимальні умови для нормального перебігу вагітності та розвитку плода.

**Ключові слова:** екстракорпоральне запліднення, гормональна терапія, II триместр гестації.

Розроблення та впровадження у практику охорони здоров'я екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) є найбільш значущим досягненням репродуктології за останні десятиріччя. Метод ЕКЗ надав унікальний шанс реалізувати функцію дітонародження навіть жінкам з відсутністю маткових труб чи глибокими анатомічними змінами в них. Застосування донорських ооцитів у програмах ЕКЗ створило можливість виношування вагітності у пацієнток з органічною та функціональною патологією яєчників. Доповнення ЕКЗ процедурою ІКСІ дозволило фактично повністю вирішити проблему лікування тяжкої чоловічої безплідності [7].

Однак індукція вагітності є лише першим етапом, після якого не менш значущою проблемою стає виношування вагітності та народження здорової дитини [4].

Пацієнтки, у яких вагітність настала у результаті ЕКЗ, входять до особливої групи, яка відрізняється не тільки від вагітних з нормальною репродуктивною функцією, але і від вагітних з довготривалою безплідністю в анамнезі [2]. Тільки 65–70% всіх вагітностей після ЕКЗ закінчуються народженням живих дітей. У I триместрі гестації переривається 18,1% індукованих вагітностей, у II триместрі – 5,3%. При цьому частота втрати вагітності у жінок з одним плодом становить 15,2%, тоді як серед пацієнток з багатоплідністю – 46,2% [7].

Найбільш часто, а саме – у 77,2% випадків, вагітність переривається у терміні до 12 тиж, при багатоплідності вірогідність переривання зростає практично у 3 рази. У III триместрі антенатальна загибель плода спостерігається в 1,3–2,5% жінок.

У 75% пацієнток після ЕКЗ гестаційний період супроводжувався перманентними ознаками загрози переривання вагітності. У 19,1–32% випадків III триместр вагітності ускладнився преєклампсією [12]. Відповідно до сучасних даних, частота плацентарної дисфункції коливається у жінок з індукованою вагітністю у межах 24–46%, що не може негативно не впливати на плід. Високий рівень передчасних пологів – 24,2% також спричинює розвиток перинатальної патології та погіршує стан здоров'я новонародженого.

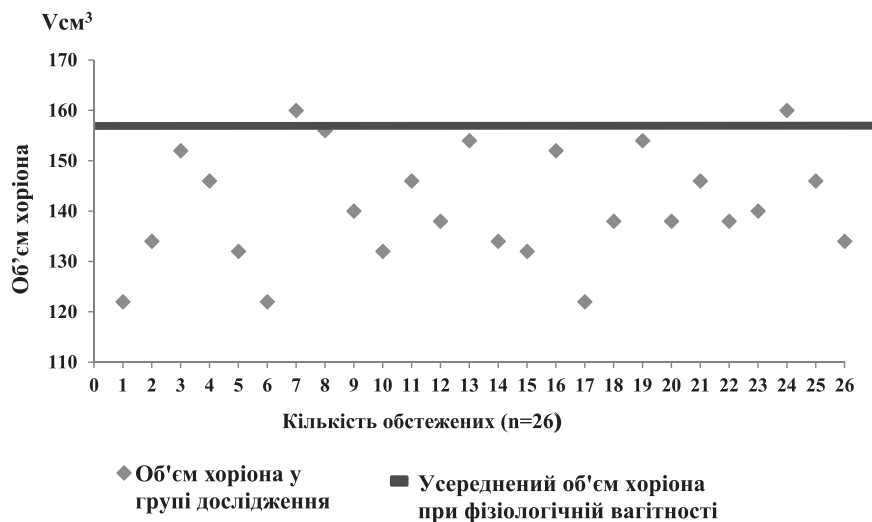
Такий високий рівень ускладнень під час індукованої вагітності зумовлює необхідність гормональної підтримки гестаційного періоду.

Перший триместр для ведення є найбільш складним. Дози гормонів підбирають індивідуально, виходячи з показників естрогену і прогестерону у плазмі крові [3]. Режими терапії визначають емпіричним шляхом. Обсяг і тривалість гормонотерапії варіює залежно від форми безплідності, характеру супутньої гінекологічної та ендокринної патології, віку вагітної тощо. Для підтримання функції жовтого тіла використовують гестагени. За відсутності ознак синдрому гіперстимуляції яєчників застосовують також препарати хоріонічного гонадотропіну, за показаннями – глюкокортикоїди, тиреотропін [3].

Вагітність настає і розвивається на тлі високого рівня Е2 при відносно низькому рівні прогестерону у плазмі крові. D. Navot і співавтори обґрунтували доцільність застосування препаратів прогестерону у програмі ЕКЗ для оптимізації імплантації після ПЕ [11]. І сьогодні питання застосування препаратів прогестерону при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) не є предметом дискусій.

Зазвичай, переважання плацентарного синтезу прогестерону починається з 6 тиж вагітності [6]. З 8–9 тиж гормональна підтримка прогресуючої вагітності повністю забезпечується стероїдогенезом синцитіотрофобласта (ендогенний синтез).

Однак крім користі при застосуванні обраної схеми підтримки можливою є і безпосередня шкода, позаяк мова йде про значні дози гормональних препаратів у перші тижні вагітності. Обмежені дослідження у цій галузі пов'язані з небажанням іти на певний ризик, знижуючи режими підтримки. Пролонговане вживання препаратів прогестерону може справляти тератогенний вплив на плід, що розвивається, а використання мікронізованих прогестеронів і у II і у III три-



### Зміни об'єму хоріона у 12–13 тиж гестації у вагітних після ЕКЗ

местрах підвищує ризик виникнення внутрішньопечінкового холестазу [2].

Появу низки ускладнень вагітності у жінок після ЕКЗ багато авторів також найчастіше пов'язують з масивною гормонотерапією, яка провокує активацію аутоімунних процесів і тромбофілічних станів [9]. Імунологічні зсуви, зміни у системі гемостазу і поява на цьому тлі підвищення тону м'язової стіни і порушення кровообігу у міжворсинчастому просторі і зростання ризику розвитку плацентарної недостатності, гіпоксичних пошкоджень плода. У той самий час інші дослідники вважають, що рівні прогестерону, як і рівні естрадіолу, у I триместрі вагітності після ЕКЗ надзвичайно високі [5]. Надлишок прогестерону викликає тромбофілічні стани і гальмує синтез b-хоріонічного гонадотропіну трофобластом, що може зумовлювати виникнення загрози переривання вагітності, відшарування хоріона, а в подальшому призводити до розвитку плацентарної недостатності і втрати вагітності [1, 8, 10].

Ураховуючи означене вище, питання пролонгованого застосування гестагенів потребує ретельного вивчення та обґрунтування.

**Мета дослідження:** розроблення диференційованого підходу до призначення гормональної терапії у II триместрі гестації у вагітних після ЕКЗ.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 28 жінок, вагітність у яких настала внаслідок застосування програм ДРТ. Критеріями виключення з дослідження були:

- багатоплідна вагітність,
- аномалії розвитку жіночих статевих органів,
- тяжка екстрагенітальна патологія у матері,
- вроджені аномалії плода.

Усі вагітні були комплексно обстежені і спостерігалися у I триместрі за програмами центрів репродукції, де відбулося ЕКЗ (Чернівецький, Івано-Франківський, Київський центр репродукції тощо). Додатково під час трансвагінального ультразвукового дослідження у кінці I триместра вагітності за допомогою спеціальної тримірної програми VOCAL проводили підрахунок об'єму хоріона, оцінювання його судинної системи. При подальшому ультразвуковому дослідженні крім скринінгових параметрів оцінювали стан гемодинаміки у міометрії.

Для статистичного оброблення використовували комп'ютерні програми Microsoft Excel 2012 і Statistica.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік обстежених вагітних коливався у межах 28–36 років. У 60,7% жінок була діагностована безплідність трубно-перитонеального генезу, у 32,1% – ендокринного генезу, у 7,2% – причиною відсутності фертильності був чоловічий фактор. В 11 (39,3%) жінок вагітність настала внаслідок повторної спроби ЕКЗ. У I триместрі пацієнтки досліджуваної групи отримували, як правило, 3 гестагенних препарати: ін'єкційний прогестерон, дідрогестерон та мікронізований прогестерон.

Під час аналізу перебігу I триместра гестації нами встановлено, що без ускладнень ранні терміни пройшли у 4 (14,3%) пацієнток. У 21,4% (6) вагітних був діагностований ранній гестоз, у 64,3% – загроза переривання вагітності. Ретрохоріальна гематома була верифікована у 12 жінок, що становило 42,8%. В 1 (3,6%) пацієнтки вагітність закінчилась мимовільним абортom у 6–7 тиж гестації. Завмерла вагітність також спостерігалася в 1 (3,6%) жінки. У 92,9% (26) випадків вагітність була збережена.

Ураховуючи високу частоту ускладнень у I триместрі гестації, всім вагітним досліджуваної групи у 12–13 тиж було проведено ультразвукове дослідження з визначенням об'єму хоріона та характеру його васкуляризації. Отримані результати засвідчили, що у переважній більшості жінок – у 73,1% (19) – спостерігалась гіпоплазія хоріона: об'єм хоріона коливався від 122 см<sup>3</sup> до 148 см<sup>3</sup> (при фізіологічній вагітності цей показник у середньому становить 158 см<sup>3</sup>) (малюнок). Індекс васкуляризації хоріона також був нижчий у 76,9% (20) вагітних після ЕКЗ і становив у середньому 10,1±1,2. У 23,1% пацієнток досліджуваної групи даний показник достовірно не відрізнявся від середньопопуляційних даних (18,5±1,4).

Ураховуючи наведене вище, ми можемо констатувати, що майже 70% (20) вагітних після ЕКЗ, незважаючи на масивну гормональну підтримку у I триместрі гестації, становлять високу групу ризику щодо розвитку плацентарної дисфункції і потребують подальшої гормональної терапії.

У 6 (23,1%) вагітних після ЕКЗ, у яких ріст хоріона і його васкуляризація відповідали гестаційній нормі, а також не спостерігалось ознак загрози викидня, гормональна терапія була поступово відмінена.

З метою ефективного забезпечення другої хвилі інвазії цитотрофобласта та адекватного приросту матково-плацентарного кровотоку пацієнтам з індукованою вагітністю та порушеним розвитком хоріона (20 жінок) був запропонований

мікронізований прогестерон, а саме – препарат Лютеїна, у дозах 200–300 мг, який переважно більшість жінок отримувала в ранні терміни. Перевагами даного препарату є наявність його у двох формах застосування – у сублінгвальної та вагінальної. Сублінгвальний шлях введення дає змогу у разі виникнення різкого болювого синдрому чи кровотечі забезпечити швидкий надійний ефект. Клінічна перевага вагінальної форми препарату щодо пероральних підтверджена на сьогодні великим масивом досліджень [13, 14]. Значущою у виборі препарату для пацієнток була й економічна складова.

Використання мікронізованого прогестерону Лютеїна проводили одночасно із застосуванням венотонічних засобів (Нормовен по 1 таблетці 2 рази на добу) та Архітолу (400 мг 2–3 рази на добу), який крім здійснення метаболічного та антиоксидантного ефекту профілактує виникнення внутрішньопечінкових холестазів, що зазвичай формуються у разі довготривалого використання мікронізованих прогестеронів.

Венотонік Нормовен, у свою чергу, підвищує венотонус, попереджає тромбоз, зменшує веностаз та проникність капілярів, покращує мікроциркуляцію.

При гіпоплазії хоріона, яка спостерігається у пацієнток після ЕКЗ, запорукою подальшого перспективного розвитку вагітності є адекватна інвазія трофобласта в міометральні сегменти спіральних артерій. Тому запропоновану терапію проводили до 18–20 тиж гестації (негормональну підтримку здійснювали протягом місяця у період з 14-го до 18-го тиж).

### Дифференційований підхід к назначению гормональной терапии во II триместре гестации у беременных после экстракорпорального оплодотворения Е.В. Кравченко

**Цель исследования:** разработка дифференцированного подхода к назначению гормональной терапии во II триместре гестации у беременных после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 28 женщин, беременность у которых наступила вследствие применения вспомогательных репродуктивных технологий. Критериями исключения из исследования были: многоплодная беременность, аномалии развития женских половых органов, тяжелая экстрагенитальная патология у матери, врожденные аномалии плода.

Все беременные были комплексно обследованы и наблюдались в I триместре по программам центров репродукции, где проведено ЭКО. Дополнительно проводили трансвагинальное ультразвуковое исследование с помощью специальной трехмерной программы VOCAL.

**Результаты.** У подавляющего большинства женщин (73,1%) наблюдалась гипоплазия хоріона. Индекс васкуляризации хоріона также был ниже у 76,9% беременных после ЭКО. У 23,1% беременных после ЭКО, у которых рост хоріона и его васкуляризация отвечали гестационной норме, а также не наблюдалось признаков угрозы выкидыша, гормональная терапия была постепенно отменена; 76,9% пациенток с индуцированной беременностью и нарушенным развитием хоріона продолжали получать микронизированный прогестерон Лютеїна до 18–20 нед гестації, а также венотонік Нормовен и метаболіческое средство Архітол (с 14-й по 18-ю неделю беременности).

Эффективность предложенной терапии оценивали по данным характера кровотока в миометрии. Так, анализ кровотока в маточных и спиральных артериях в конце первой половины беременности показал, что у 85% беременных усредненный индекс резистентности (IR) как в спиральных артериях, так и в маточных артериях не отличался от средних популяционных показателей.

**Заключение.** Предложенный комплекс лекарственных средств (Лютеїна, Нормовен, Архітол) обеспечивает у подавляющего большинства пациенток с индуцированной беременностью (80–85%) полноценный прирост маточно-плацентарного кровотока благодаря адекватному прохождению второй волны инвазии цитотрофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий, что создает оптимальные условия для нормального течения беременности и развития плода.

**Ключевые слова:** экстракорпоральное оплодотворение, гормональная терапия, II триместр гестации.

Ефективність запропонованої терапії оцінювали за даними характеру кровотоку в міометрії. Так, аналіз кровотоку у маткових та спіральних артеріях у кінці першої половини вагітності засвідчив, що у 85% вагітних (з 20, які отримували запропонований комплекс) усереднений індекс резистентності (IR) спіральних артерій не відрізнявся від середніх популяційних показників – відповідно  $0,41 \pm 0,03$  та  $0,40 \pm 0,05$  ( $p > 0,05$ ). Такі ж самі тенденції спостерігались під час оцінювання характеру кровотоку у маткових артеріях (усереднений IR  $0,50 \pm 0,08$  та  $0,49 \pm 0,06$ ). Лише у 15% випадках судинний опір у спіральних та у 20% – у маткових артеріях був вище порівняно з фізіологічною нормою (відповідно усереднений IR у спіральних артеріях –  $0,45 \pm 0,01$ , у маткових –  $0,56 \pm 0,02$ ).

### ВИСНОВКИ

1. Вагітні після ЕКЗ, у яких у кінці I триместра гестації спостерігається порушення васкуляризації та гіпоплазія хоріона, становлять високу групу ризику щодо розвитку плацентарної дисфункції та потребують, на нашу думку, подальшої гормональної терапії.

2. Запропонований комплекс лікарських засобів (Лютеїна, Нормовен, Архітол) забезпечує у переважній більшості пацієнток з індукованою вагітністю (80–85%) повноцінний приріст матково-плацентарного кровотоку завдяки адекватному проходженню другої хвилі інвазії цитотрофобласта у міометральні сегменти спіральних артерій, що створює оптимальні умови для нормального перебігу вагітності та розвитку плода.

### Differentiated approach to the appointment of hormone therapy in the second trimester of gestation in pregnant women after IVF O.V. Kravchenko

**The objective:** development of a differentiated approach to the appointment of hormone therapy in the second trimester of gestation in pregnant women after IVF.

**Materials and methods.** Under the supervision there were 28 women whose pregnancy was due to ART. The exclusion criteria for the study were: multiple pregnancy, abnormal development of the female genital organs, severe extragenital pathology in matter, and congenital abnormalities of the fetus.

All pregnant women were comprehensively examined and conducted in the first trimester according to the programs of reproduction centers where IVF occurred. Additionally, transvaginal ultrasound was performed using a special three-dimensional VOCAL program.

**Results.** The vast majority of women (73.1%) had chorionic hypoplasia. The chorion vascularization index was also lower in 76.9% of pregnant women after IVF. 23.1% of pregnant women after IVF, in which the growth of the chorion and its vascularization corresponded to the gestational rate, and also there were no signs of a threatened miscarriage, hormone therapy was gradually canceled. 76.9% of patients with induced pregnancy and impaired chorion development continued to receive micronized progesterone Lutein until 18–20 weeks of gestation, as well as venotonic Normoven and Architol metabolic agent (from 14 to 18 weeks gestation).

The effectiveness of the proposed therapy was evaluated according to the nature of blood flow in the myometrium. Thus, analysis of blood flow in the uterine and spiral arteries at the end of the first half of pregnancy showed that in 85% of pregnant women the average resistance index (IR) in both the spiral arteries and the uterine arteries did not differ from the average population indicators.

**Conclusion.** The proposed complex of drugs (Lutein, Normen, Architol), in the vast majority of patients with induced pregnancy (80–85%), provides a full-fledged increase in uteroplacental blood flow, due to the adequate passage of the second wave of cytotrophoblast invasion into the myometrial segments of the spiral arteries, and creates optimal conditions for the normal course of pregnancy and fetal development.

**Key words:** in vitro fertilization, hormone therapy, gestation II trimester.



Сведения об авторе

**Кравченко Елена Викторовна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Высшего государственного учебного заведения Украины «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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буранова Ф.Б. Актуальные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения плацентарной недостаточности у беременных после экстракорпорального оплодотворения / Ф.Б. Буранова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 9–16.
2. Долбина А.Ю. Вспомогательные репродуктивные технологии: особенности течения беременности и родов / А.Ю. Долбина // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). Приложение 1. – 2005. – № 3. – С. 20–23.
3. Корсак В.С. Алгоритм ведения и исходы беременности, наступившие в результате вспомогательных репродуктивных технологий / Корсак В.С., Громыко Ю.Л., Исакова Э.В. // Пробл. репр. – 2003. – № 3.
4. Краснополянская К.В. Новые подходы к восстановлению естественной фертильности при синдроме поликистозных яичников и их влияние на терапевтический потенциал экстракорпорального оплодотворения / Краснополянская К.В. // Акуш. и гин. – 2008. – № 2. – С. 50–55.
5. Радзинский В.Е. Бесплодие и экстракорпоральное оплодотворение в свете контраверсий / Радзинский В.Е. // Акуш. и гин. – 2006. – № 1. – С. 60–62.
6. Репина М.А. Препарат натурального микроенизированного прогестерона для заместительного гормонального лечения в репродуктологии / Репина М.А., Корнилов Н.В. // Журнал акуш. и жен. бол. – 2000. – Т. XLIX, № 1. – С. 45–49.
7. Савельева Г.М. Эко в лечении бесплодия. Ведение беременности и родов / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, К.В. Краснополянская, Л.Х. Ероян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003 – Т. 3, № 3. – С. 9–13.
8. Delbaere I. Human chorionic gonadotropin levels in early IVF/ICSI pregnancies are higher in singletons after single embryo transfer compared with singletons after double embryo transfer / Delbaere I., Vansteelandt S., Gerris J. [et al.] // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 23, № 11. – P. 2421–2426.
9. Druil L. Intrauterine growth restriction and pregnancy outcome / Druil L., Londero A.P., Della Martina M. [et al.] // Minerva Ginecol. – 2008. – Vol. 60, № 3. – P. 231–238.
10. Griesinger G. Ovarian stimulation for IVF has no quantitative association with birthweight: a registry study / Griesinger G, Kolibianakis E.M., Diedrich K. [et al.] // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 23, № 11. – P. 2549–2554.
11. Navot D. Hormonal manipulation of endometrial maturation / Navot D., Anderson T.L., Droech K. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1989. – Vol. 68. – P. 801–807.
12. Poikkeus P. Obstetric and neonatal outcome after single embryo transfer / Poikkeus P., Gissler M., Unkila-Kallio L. [et al.] // Hum.Reprod. – 2007. – Vol. 22, № 4. – P. 1073–1079.
13. Pritts E.A. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomizedtrials / Pritts E.A., Atwood A.K. // Human Reproduction. – 2002. – Vol. 17, № 9. – P. 2287–2299.
14. Tavaniotou A. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments / Tavaniotou A., Smits J., Bourgain C., Devroey P. // Human Reproduction. – 2000. – Vol. 6, № 2. – P. 139–148.

Статья поступила в редакцию 27.12.2018

# Питання залізодефіциту та анемії в Рекомендаціях ВООЗ-2017

**В.І. Медведь, Н.Б. Степура**

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

У статті докладно описано положення, викладені у документі «Рекомендації ВООЗ щодо надання допологової допомоги з метою формування позитивного досвіду вагітності», які стосуються попередження залізодефіциту, анемії та їхніх негативних материнських і перинатальних наслідків. Наведено дози та режими застосування залізовмісних препаратів та фолієвої кислоти у вагітних за різних умов для профілактики та лікування. Підкреслено доказовість усіх рекомендацій, розроблених експертами ВООЗ, доцільність їхнього використання в акушерській практиці.

**Ключові слова:** вагітність, анемія, поширеність та негативні наслідки, залізо, фолієва кислота, рекомендації ВООЗ.

Поява фундаментального документа, розробленого експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), це завжди велика подія для спеціалістів, яким документ призначений. Саме такою значною подією для акушерів-гінекологів усього світу стало оприлюднення у 2017 році «Рекомендацій ВООЗ щодо надання допологової допомоги з метою формування позитивного досвіду вагітності».

Даний документ є всебічною настановою з надання допологової допомоги (ДПД) вагітним. Його мета – доповнити існуючі настанови ВООЗ з лікування окремих ускладнень вагітності. Фактично експерти-укладачі документа ставили перед собою і відповідали на два запитання:

– Які доведено обґрунтовані заходи у рамках ДПД покращать наслідки та сформулюють позитивний досвід вагітності?

– Як їх слід застосовувати?

Методологія розроблення рекомендацій передбачала пошук і аналіз систематичних оглядів втручань, що переважно перебувають у Кокранівській бібліотеці. Отже, усі рекомендації базуються на даних доказових досліджень і відповідають жорстким критеріям, які дозволили поділити їх на такі три види:

– захід рекомендовано (безумовно);

– захід рекомендовано лише за певних умов (тільки у рамках наукових досліджень, тільки в умовах цільового моніторингу та оцінювання, за інших певних умов);

– захід не рекомендовано.

Надзвичайно високий рівень «Рекомендацій ВООЗ-2017» і обґрунтованість їхнього застосування в усьому світі підкреслено тим, що текст документа відкриває звернення Генерального Секретаря Організації Об'єднаних Націй.

Слід зазначити, що безпосередньо у штаб-квартирі ВООЗ у Женеві цей майже 200-сторінковий документ було перекладено на п'ять світових мов, включаючи російську, і у такому вигляді розповсюджено. Тому, описуючи зміст Рекомендацій, ми збережемо авторську редакцію, навіть якщо вона колись може видаватися не дуже вдалою.

Змістовна частина документа містить п'ять основних розділів:

A. Заходи, пов'язані з харчуванням

B. Обстеження вагітної та плода

C. Профілактичні заходи

D. Допомога у разі наявності поширених фізіологічних симптомів

E. Втручання у систему охорони здоров'я для підвищення використання та якості допологової підготовки.

У цій статті ми зупинимося лише на одному принциповому питанні, якому у Рекомендаціях приділено велику увагу, – попередження залізодефіциту та анемії у вагітних. Усе, що стосується цієї теми, у Рекомендаціях представлено у розділі A, хоча, як буде видно з викладеного нижче, рекомендовані профілактичні заходи аж ніяк не обмежуються харчуванням.

Анемія у вагітних пов'язана з нестачею заліза, фолієвої кислоти та вітаміну А. За оцінками експертів ВООЗ, вона спостерігається у 38,2% вагітних у світі. Відзначимо для порівняння, що 2017 року в Україні поширеність анемії серед вагітних становила в середньому 25,55% (офіційні дані Центру медичної статистики МОЗ). Частота анемії є найвищою у регіонах Південно-Східної Азії (48,7%) та Африки (46,3%), середньою – у регіоні Східного Середземномор'я (38,9%), найнижчою – у регіонах Західної частини Тихого океану (24,3%), в Америці (24,9%) та Європі (25,8%) [1]. В Україні є певні регіональні відмінності поширення анемії: у Донецькій області вона становила 31,82%, а в Сумській – 18,48%.

Тяжка анемія, яку визначають за наявності рівня гемоглобіну менше 70 г/л і діагностують щороку у 800 тис. вагітних у світі, істотно підвищує материнську та малюкову смертність [2]. Як вважають експерти, щонайменше у половині випадків анемію вагітних можна усунути у разі вживання препаратів заліза.

Дефіцит заліза окрім розвитку анемії несприятливо впливає на утилізацію джерел енергії м'язовою тканиною і, отже, на фізичну працездатність і продуктивність праці, а також на стан імунної системи та захворюваність на інфекційні хвороби [3]. Нестача фолієвої кислоти (вітамін В9) разом з анемією асоціюється з розвитком дефектів невральної трубки плода [4].

Основну принципову рекомендацію щодо додаткового вживання вагітними заліза та фолієвої кислоти укладачі зазначеного документа сформулювали так: для профілактики анемії, післяпологового сепсису, народження дітей з низькою масою тіла та передчасних пологів вагітним рекомендується щоденне вживання всередину препаратів заліза у дозі 30–60 мг (у перерахунку на залізо-елемент) і фолієвої кислоти 400 мкг.

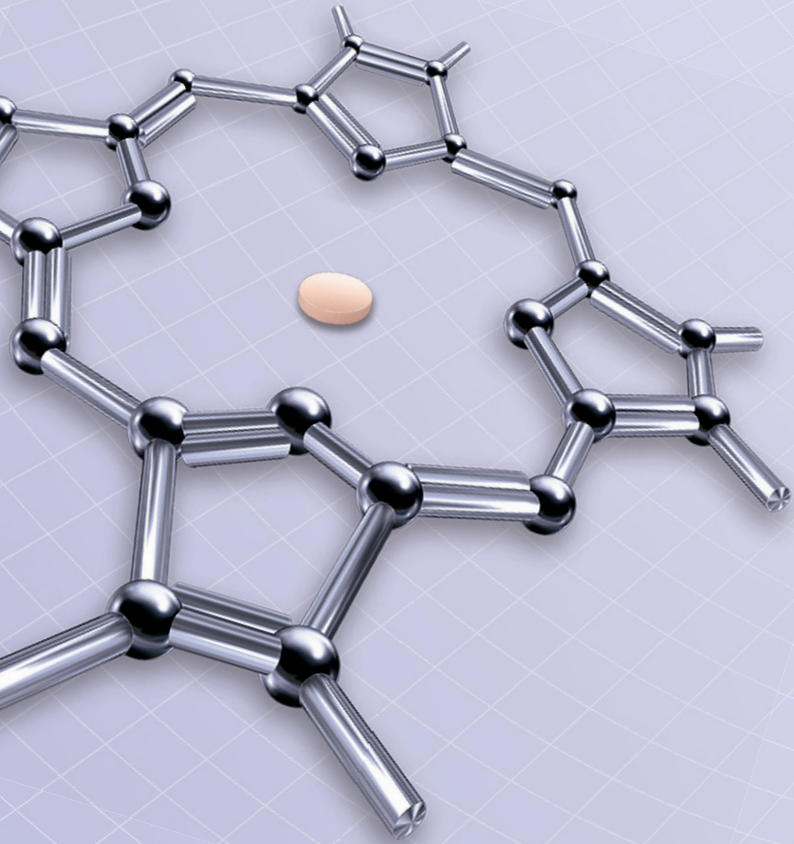
Підкреслено, що дана рекомендація замінює попередню із публікації ВООЗ – «Рекомендації: щоденний додатковий прийом препаратів заліза та фолієвої кислоти вагітними» (2012 р.) [4] і повинна розглядатися разом із Рекомендацією щодо періодичного вживання препаратів заліза (див. нижче).

Комп'юючи це ключове принципове положення, хотілося б зазначити, що експерти-укладачі документа, ретельно проаналізувавши наявні у Кокранівській бібліотеці докази, дійшли висновку щодо можливості значущого зменшення кількості чотирьох клінічних станів – анемії, передчасних пологів, післяпологового сепсису та народження дітей з низькою масою тіла, завдяки додатковому вживанню вагітними препаратів заліза та фолієвої кислоти. Посилання на дослідження, які доводять ці позитивні наслідки, звісно, у документі наведено [5]. Водночас не знайдено переконливих доказів істотного позитивного впливу на частоту прееклампсії, кровотеч під час вагітності й після пологів, передчасного відшарування плаценти, а також материнської смертності. І друге, на що слід звернути увагу, це щоденність вживання

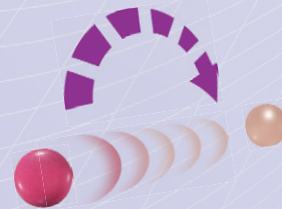
# ГіноТардиФерон®

СУЛЬФАТ ЗАЛІЗА + ФОЛІЄВА КИСЛОТА

## ЄДИНИЙ ПРЕПАРАТ СУЛЬФАТУ ЗАЛІЗА (II) ТА ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ



- Сульфат заліза (II) екв. 80 мг Fe<sup>2</sup> та 350 мкг фолієвої кислоти
- Найсучасніша технологія уповільненого вивільнення заліза
- Без аскорбінової кислоти
- Без сахарози
- Таблетка менша – ковтати легше



1 таблетка в день

### ГІНО-ТАРДИФЕРОН

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка містить заліза сульфат сухий 247,25 мг, що еквівалентно 80 мг заліза (II), кислоту фолієву 0,35 мг; **допоміжні речовини:** мальтодекстрин, целюлоза мікрокристалічна, амонійно-метакрилатного сополімеру дисперсія (тип В), амонійно-метакрилатного сополімеру дисперсія (тип А), тальк, триетилцитрат, гліцерол дибегенат, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171); сепіфільм LP010 (гіпромелоза, целюлоза (гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, кислота стеаринова).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії. **Фармакологічні властивості.** Гіно-ТардиФерон належить до комплексних препаратів заліза пролонгованої дії. Препарат поповнює нестачу заліза та фолієвої кислоти в організмі. **Побічні реакції.** Поширені: запор, діарея, здуття живота, абдомінальний біль, зміна кольору калу, нудота. **Непоширені:** аномальні кишкові випорожнення, диспепсія, блювання, гастрит. **РП** в Україні № UA/2976/01/01 від 05.12.2014. Зміни внесені 01.12.2016 № 1299. Подається у скороченні. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування.

Інформація про лікарський засіб

Інформація для використання в професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками

  
Pierre Fabre  
Médicament

**EUROMEDEX**

Представництво «Євромедекс Франс», м. Київ, вул. Грушевського, 28/2, НП 43,  
тел./факс: (044) 359 0 356  
відділ фармаконадзора: тел./факс 38 044 359 09 56  
pharmacovigilance\_ub@euromedex.com

препаратів заліза і фолієвої кислоти. Треба розуміти так, що кожна вагітна має дотримуватися цієї рекомендації від моменту вірогідного встановлення факту вагітності до пологів. Досить жорсткий режим, але він обґрунтований зазначеними вище позитивними наслідками.

Експерти деталізують рекомендацію щодо дози заліза. У документі зазначено, що в країнах/регіонах, де у понад 40% вагітних рівень гемоглобіну менше за 110 г/л, щоденне профілактичне вживання 60 мг заліза є преферентним порівняно з вживанням меншої дози. А якщо у вагітної діагностовано анемію (гемоглобін менше 110 г/л у I та III триместрах, менше 105 г/л – у II [6]), дозу заліза слід збільшити до 120 мг/добу доки рівень гемоглобіну не досягне норми. Після цього слід поновити вживання заліза у стандартній профілактичній дозі, тобто 30 або 60 мг/добу.

Інформування вагітних щодо здорового харчування, у тому числі щодо харчових джерел вітамінів та мінеральних речовин, а також різноманіття харчування, – є невід’ємною складовою профілактики анемії та надання якісної ДПД. Підкреслюється також важливість ефективного спілкування з вагітними для забезпечення прихильності до рекомендованих схем вживання препаратів. Медичний працівник і родичі можуть обговорити способи нагадування вагітній про необхідність вживання препаратів або надання допомоги щодо усунення побічних ефектів.

Як відомо, пероральні препарати заліза, а саме їх рекомендують використовувати як для профілактики, так і для лікування анемії у вагітних, мають досить багато побічних, зокрема гастроінтестинальних, ефектів. Серед досить великого різноманіття представлених на фармацевтичному ринку лікарських засобів зазвичай вдається підібрати такий, що був би прийнятний для пацієнтки. Але інколи трапляються випадки категоричної відмови пацієнток від вживання препаратів заліза. Здавалося б, ну що ж, хай не вживає, харчується повноцінно та контролює рівень гемоглобіну. Але ні, експерти–укладачі Рекомендацій-2017 у цьому разі пропонують інше.

Друга принципова рекомендація щодо попередження анемії у вагітних така: якщо щоденне вживання препаратів заліза неможливе через побічні ефекти і поширеність анемії серед вагітних і популяції не перевищує 20%, для поліпшення материнських і неонатальних наслідків рекомендується періодичне вживання всередину препаратів заліза у дозі 120 мг 1 раз на тиждень і фолієвої кислоти у дозі 2800 мкг (2,8 мг) 1 раз на тиждень. Отже, ця рекомендація має не універсальний характер, як попередня, а обмежена певними умовами, а саме:

- 1) неможливістю через побічні ефекти здійснювати основну рекомендацію (щоденне вживання);
- 2) досить невеликою поширеністю анемії у популяції вагітних (до 20%).

Так само, як і в попередньому випадку, зазначено, що дана рекомендація заміняє попередню із публікації ВООЗ «Реко-

мендації: періодичний додатковий прийом препаратів заліза і фолієвої кислоти вагітними без анемії» (2012 р.) [7] і має розглядатися разом з основною рекомендацією, яка стосується щоденного вживання.

До початку періодичного вживання заліза необхідно провести точне вимірювання рівня гемоглобіну, аби підтвердити відсутність анемії у вагітної. Виходить, що реалізація цієї рекомендації вимагає наявності розвиненої системи охорони здоров’я, яка дозволяє проводити точне визначення рівня гемоглобіну і контролювати його під час вагітності.

Якщо під час надання ДПД у жінки діагностовано анемію (гемоглобін менше 110 г/л), вона повинна отримувати 120 мг заліза-елементу та фолієвої кислоти 400 мкг всередину щодня, доки рівень гемоглобіну не досягне нормального значення [2, 8]. Далі вагітна може поновити періодичне вживання заліза і фолієвої кислоти у стандартних дозах для вагітних для попередження рецидиву анемії.

У документі наведено таку довідкову інформацію: 120 мг заліза міститься в 600 мг сульфату заліза гаптогідрату, 360 мг fumarату заліза та 1000 мг глюконату заліза.

Докази ефективності періодичного вживання, що їх знайдено укладачами Рекомендацій, отримано у мета-аналізі 21 дослідження, що включали 5490 жінок [9]. Підкреслено, що усі ці дослідження виконані у країнах з низьким середнім рівнем доходів. Порівняння профілактичної ефективності щодо анемії наприкінці вагітності періодичного вживання зі щоденним свідчить про переваги другого варіанта. Проте і материнські, і неонатальні наслідки у разі періодичного вживання кращі, ніж за відсутності профілактичного вживання заліза і фолієвої кислоти. Також відзначено, що періодичне вживання коштує дешевше за щоденне, тому є доступнішим у країнах з обмеженими ресурсами охорони здоров’я.

Детально вивчивши документ, ми не знайшли відповіді на таке запитання: що слід робити, якщо щоденне вживання неможливе через побічні ефекти, а поширеність анемії у популяції вище 20%? Уважний читач, мабуть, пам’ятає, що періодичне вживання експертами-укладачами рекомендоване за двох умов: неможливості щоденного вживання (ця умова повністю збігається з викладеною у нашому запитанні) і поширеністю анемії менше 20%. А якщо поширеність вище? На жаль, укладачі не дали відповіді на це цілком справедливе запитання.

У даній статті викладено основні положення Рекомендацій ВООЗ-2017 щодо залізодефіциту та анемії у вагітних. Судячи з великої уваги, що приділена даній проблемі у цьому фундаментальному документі, вона є надзвичайно актуальною в акушерстві. Зважаючи на теперішню стратегію МОЗ України, згідно з якою подібні настанови можуть бути імплементовані у практику закладів охорони здоров’я, зазначені вище клінічні рекомендації будуть корисними для наших лікарів, які надають допологову допомогу вагітним.

## Вопросы железодефицита и анемии в Рекомендациях ВОЗ-2017 В.И. Медведь, Н.Б. Степура

В статье подробно описаны положения, изложенные в документе «Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи с целью формирования позитивного опыта беременности», которые касаются предупреждения железодефицита, анемии и их негативных материнских и перинатальных последствий. Приведены дозы и режимы применения железосодержащих препаратов и фолевой кислоты у беременных при различных условиях для профилактики и лечения. Подчеркивается доказательность рекомендаций экспертов ВОЗ, целесообразность их применения в акушерской практике.

**Ключевые слова:** беременность, анемия, распространенность и негативные последствия, железо, фолевая кислота, рекомендации ВОЗ.

## Iron deficiency and anemia in the WHO 2017 recommendations V.I. Medved, N.B. Stepura

The article describes in detail the provisions set forth in the WHO Recommendations on the Provision of Antenatal Care for the Development of a Positive Pregnancy Experience, which relate to the prevention of iron deficiency, anemia and their negative maternal and perinatal consequences. The doses and modes of use of iron-containing drugs and folic acid in pregnant women under various conditions for the prevention and treatment are given. The evidence of recommendations of WHO experts, the expediency of their use in obstetric practice is emphasized.

**Key words:** pregnancy, anemia, prevalence and negative effects, iron, folic acid, WHO recommendations.

Сведения об авторах

**Медведь Владимир Исаакович** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: vladimirmedved@ukr.net

**Степура Наталья Борисовна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/177094/1/9789241564960\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/177094/1/9789241564960_eng.pdf), по состоянию на 29 сентября 2016 г.).
2. WHO; de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M, editors. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO global database on anaemia. Geneva: World Health Organization (WHO); 2008 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43894/1/9789241596657\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43894/1/9789241596657_eng.pdf), по состоянию на 26 сентября 2016 г.).
3. United Nations Children's Fund, United Nations University, WHO. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control: a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization (WHO); 2001 (WHO/NHD/01.3; [http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida\\_assessment\\_prevention\\_control.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf), по состоянию на 29 сентября 2016 г.).
4. Guideline: daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva: World Health Organization; 2012 ([http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/daily\\_ifa\\_supp\\_pregnant\\_women/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/daily_ifa_supp_pregnant_women/en/), по состоянию на 28 сентября 2016 г.).
5. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev.2015;(7):CD004736.
6. The clinical use of blood in general medicine, obstetrics, paediatrics, surgery & anaesthesia, trauma & burns. Geneva: World Health Organization; 1998 ([http://www.who.int/bloodsafety/clinical\\_use/en/Manual\\_EN.pdf](http://www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/Manual_EN.pdf), по состоянию на 29 сентября 2016 г.).
7. Guideline: intermittent iron and folic acid supplementation in non-anaemic pregnant women. Geneva: World Health Organization; 2012 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75335/1/9789241502016\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75335/1/9789241502016_eng.pdf), по состоянию на 28 сентября 2016 г.).
8. Iron and folate supplementation: integrated management of pregnancy and childbirth (IMPAC). Standards for maternal and neonatal care 1.8. Geneva: Department of Making Pregnancy Safer, World Health Organization; 2006 ([http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/iron\\_folate\\_supplementation.pdf](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/iron_folate_supplementation.pdf), по состоянию на 29 сентября 2016 г.).
9. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, Flores-Urrutia MC, Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(19):CD009997.

Статья поступила в редакцию 24.01.2019

# Вітамінно-мінеральні комплекси у профілактиці репродуктивних втрат та ускладнень вагітності

В.І. Пирогова, О.О. Ошуркевич, І.І. Охабська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Незбалансоване споживання життєво важливих вітамінів і мікронутрієнтів є факторами негативного впливу на здоров'я, розвиток, формування і функціонування органів і систем у різні вікові періоди. Вагітність є критичним періодом, коли жінка потребує додаткової мікронутрієнтної підтримки, що необхідно для забезпечення неускладненого перебігу вагітності та народження здорових нащадків. У статті представлений аналіз світових підходів до використання вітамінно-мінеральних комплексів під час вагітності. **Ключові слова:** вітаміни, мікронутрієнти, вагітність, вітамінно-мінеральні комплекси.

Для забезпечення нормальних метаболічних процесів необхідним є постійне надходження до організму не лише білків, ліпідів і вуглеводів, які є важливим джерелом поживних речовин і енергії, але і низки біологічно активних сполук, серед яких важлива роль належить вітамінам і мікроелементам. Однак проведені на сьогодні розрахунки свідчать, що навіть ідеально складений раціон є дефіцитним за більшістю вітамінів, принаймні на 20%, тоді як потреба людини у вітамінах і мінеральних речовинах є об'єктивною величиною, яка склалася у ході еволюції. Недостатнє споживання життєво важливих вітамінів і мікронутрієнтів є факторами негативного впливу на здоров'я, розвиток, формування і функціонування органів і систем у різні вікові періоди. Причиною неадекватної забезпеченості вітамінами є:

- незбалансовані раціони (національні особливості, вегетаріанство, дієти, часте використання фастфуду),
- споживання рафінованих висококалорійних, але бідних на вітаміни харчових продуктів (білий хліб, макаронні, кондитерські вироби, цукор),
- знижена харчова цінність внаслідок використання інтенсивних технологій виробництва,
- втрати і руйнування вітамінів у процесі технологічної переробки продуктів, їхнього тривалого і неправильного зберігання і нерационального кулінарного оброблення.

Згідно з проведеними у різних країнах світу дослідженнями, забезпеченість всіма вітамінами спостерігається тільки у 8–10% жінок. У переважній більшості обстежених (70–80%) незалежно від віку, пори року, місця проживання та професійної діяльності виявляють поєднаний дефіцит трьох і більше вітамінів, встановлений за їхнім вмістом у крові. Дефіцит вітамінів групи В виявляють у 20–50% обстежених, вітаміну С – у 13–21%, вітамінів В<sub>2</sub> і D – у 49–66% при більшій забезпеченості вітамінами А і Е (4,3–13%) [1, 2, 11, 13].

У значній кількості наукових джерел розглядається асоціація між ускладненнями вагітності та дефіцитом вітаміну D, фолатів, вітаміну В<sub>12</sub>, йоду, заліза, цинку та селену. Мікроелементи забезпечують сталість процесів всмоктування, кислотно-лужного балансу, кровотворення, згортання крові, справляють регулюючий вплив на активність ферментних систем і гормонів. Дефіцит певних мікронутрієнтів, або через зменшення споживання з їжею, або через погіршення поглинання у кишечнику, може мати серйозні наслідки для вагітності [17], зумовлювати не тільки виникнення вроджених вад розвитку плода, але й інші ускладнення гестаційного процесу [21, 22]. Преєклампсія, гестаційна гіпертензія, синдром затримки росту

плода, передчасні пологи ускладнюють одну з п'яти вагітностей, що зумовлює високу материнську і перинатальну захворюваність. Недостатня забезпеченість мікронутрієнтами вагітних сьогодні розглядається у контексті цілої низки вроджених вад розвитку плода, які виходять на перше місце серед причин дитячої інвалідності та смертності [6, 15]. За даними Комітету експертів ВООЗ, частота вроджених вад і аномалій розвитку у популяції становить 1,5–5% (в окремих країнах – від 2,7 до 16,3%), тоді як середній показник поширеності вроджених вад плода в Україні становить 26,8‰ за наявності відмінностей між окремими регіонами та областями [3, 7, 8, 19, 20].

У країнах з високим рівнем доходів у жінок під час вагітності виявляють невелику кількість клінічних дефіцитів мікроелементів, що пояснюється цілорічною дієтичною різноманітністю, дієтичним консультуванням під час вагітності, поширеним вживанням вітамінізованих харчових продуктів (наприклад у США) та антенатальним додаванням мікроелементів. Тим не менше, дефіцити залишаються, а дієтична мікроелементна неадекватність може виникати внаслідок все більшого поширення дієт з більш високим вмістом жиру і цукру. Проведений у 2013 році огляд дієт вагітних у країнах з високим рівнем доходів засвідчив, що вживання фолатів, заліза та вітаміну D виявилось нижчим за рекомендоване споживання у кожному досліджуваному географічному регіоні. Там, де дієти, як правило, різноманітні і загалом вважаються адекватними, наприклад, у Великій Британії, в інших країнах Європи та США, національні дослідження все таки демонструють недостатнє вживання вітамінів А, D, С і фолатів, що збільшує ризик антенатальних ускладнень.

У сьогодишніх соціально-економічних реаліях України більшість населення, у тому числі вагітні, не мають змоги харчуватися раціонально, що визначає стан постійної полівітамінної і мінеральної недостатності у значної частини населення і важливу національну проблему щодо харчування. За даними різних авторів, споживання вітамінів і мінеральних речовин в Україні не досягає рекомендованих норм відповідно до Наказу МОЗ України № 1073 від 03.09.2017 р. «Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії». Дослідження встановили, що через дисбаланс харчування у жінок наявний дефіцит піридоксину (на 9%), ціанкоболаміну (на 15,7%), фолацину (на 18%), аскорбінової кислоти (на 15,5%), ретинолу (на 11,4%), токоферолу (на 18%), при цьому найбільш глибокий дефіцит визначають у жінок у віці 18–29 років [9].

Недостатнє споживання вітамінів – масовий і постійно діючий чинник, який справляє негативний вплив на здоров'я і життєздатність людини в цілому. Мікроелементний дефіцит організму реєструють залежно від регіону у 40–70% вагітних у світі. Однак і сьогодні поширена думка, що вирішення проблеми покращання вітамінного і мікронутрієнтного балансу можливе за рахунок збільшення споживання овочів, фруктів і низки інших продуктів. У той самий час, щоб отримати необхідну добову норму вітамінів і мікронутрієнтів, харчовий раціон має перевищувати обсяги, які неможливо засвоїти без шкоди для здоров'я. Отже, забезпечити потребу у вітамінах і мікроелементах тільки за рахунок навіть самого збалансованого раціону на практиці неможливо [10, 12, 14].

Вагітність є критичним періодом, коли жінка потребує додаткової мікронутрієнтної підтримки, що необхідно для забезпечення неускладненого перебігу вагітності та народження здорових нащадків [5]. Потреби організму жінки у період вагітності у мікронутрієнтах закономірно зростають протягом усього періоду гестації – у другій половині вагітності підвищуються на 10–50%, деяких мінеральних речовин – у 1,5–1,8 разу [1, 4, 18, 22]. При цьому забезпеченість організму вагітної необхідними для нормальної життєдіяльності мікронутрієнтами є найважливішим чинником, що сприяє фізіологічному перебігу вагітності та нормальному розвитку плода [16, 18]. Функція мікронутрієнтів у вагітності людини зазвичай оцінюється на підставі досліджень *in vitro* та експериментальних моделей на тваринах. У цілому ми маємо обмежене розуміння щодо природи специфічних механізмів, за допомогою яких мікроелементи впливають на плід через материнсько-плацентарний комплекс. Найбільш бажаним підходом до запобігання дефіциту мікроелементів під час вагітності є забезпечення вживання різних харчових продуктів з мікроелементами. Оскільки така дієта часто буває складною або дорогою для реалізації, запобігання несприятливим наслідкам вагітності і пологів через вживання вітамінно-мінеральних добавок є надійною та ефективною стратегією.

Однією з найбільш поширених у багатьох країнах з низьким рівнем доходу, де дефіцит заліза – проблемою громадського здоров'я, є щоденні доповнення раціону мікроелементними добавками як частина звичайного дорядкового догляду для зниження ризику низької маси тіла дітей при народженні та анемії матері. Рекомендована ВООЗ добова доза заліза становить 30–60 г елементарного заліза і 400 мкг фолієвої кислоти. Для країн з низьким рівнем доходу, де поширеність анемії серед жінок репродуктивного віку (15–45 років) становить  $\geq 20\%$ , рекомендується також переривчасте вживання заліза і фолатів. Міжнародна федерація акушерів-гінекологів рекомендує використовувати йодовану сіль для запобігання гестаційним йододефіцитним розладам, однак там, де доступ до йодованої солі недостатній, вагітним рекомендується вживання добавок йодиду калію у кількості 250 мкг на добу.

Там, де поширеність дефіциту вітаміну А (гіпоретинолемія) становить 5% або більше серед вагітних або дітей у віці від 2 до 5 років, ВООЗ рекомендує доповнювати раціон вітаміном А по 10 000 МО щодня або 25 000 МО щотижня для запобігання порушенням зору.

Збалансована, різноманітна і поживна дієта рекомендована для задоволення харчових потреб і збереження здоров'я під час вагітності. Однак дефіцит мікроелементів (так званий прихований голод) під час вагітності залишається значно поширеним у світі. Хоча адекватне споживання їжі залишається переважним засобом для задоволення дієтичних вимог щодо мікронутрієнтів, деякі потреби у поживних речовинах важко коригувати під час вагітності лише дієтою, тому у відповідь у деяких країнах (на всіх рівнях доходів) фортифікують вибрані продукти та/або рекомендують використовувати харчові добавки. Деякі індивідуальні мікронутрієнти (наприклад, йод, цинк, селен, хром, вітамін В<sub>12</sub> і вітамін D) заслуговують більшої уваги з огляду на їхню важливість для фізіологічного перебігу вагітності і гармонійного розвитку дитини.

Більшість вітамінів бере участь у метаболізмі як коферменти, деякі з них є попередниками гормонів (вітаміни А і D) або антиоксидантами (вітаміни С і Е) [10]. Вітаміни групи В входять до складу ферментів, коферментів, фолатного циклу та циклу трикарбонових кислот, беруть участь у всіх процесах обміну речовин та є взаємозалежними за своєю дією [10].

Основна біологічна роль селену пов'язана з його антиоксидантними властивостями. Проведені дослідження засвідчили, що селен сприяє попередженню розвитку багатьох захворювань за рахунок стимуляції роботи імунної системи і підвищення імунного статусу організму.

Добова фізіологічна потреба в селені жінок становить 50 мкг. Людина може отримувати селен з продуктів харчування – як з рослинних джерел (денна доза міститься у 3–4 зубчиків часнику, 200 г вареної броколі або 200 г морської капусти), так і джерел тваринного походження (морепродукти, молоко, м'ясо курки, печінка). Недостатнє споживання селену в останні роки стає все більш актуальною проблемою, що зумовлено не тільки нераціональним харчуванням, а й вимиванням селену з ґрунту, що спричинює зростання на планеті районів з ґрунтами, бідними на селен. Нестача селену в організмі призводить до захворювань, які пов'язані з порушенням окиснювальних процесів, існує пряма залежність між гостротою зору і вмістом селену у раціоні.

Дефіцит селену також може призводити до анемії, кардіоміопатії, порушення росту і утворення кісткової тканини, а також до порушення засвоєння йоду і виникнення особливої форми ендемічного зоба, яка не піддається лікуванню препаратами йоду.

Хром сприяє зростанню, зниженню рівня холестерину і ліпопротеїнів низької щільності, особливе значення хром має для метаболізму глюкози, підвищуючи ефективність інсуліну у використанні глюкози і сприяючи транспортуванню глюкози у клітини. Рівень хрому знижується під час вагітності, після народження і низки патологічних станів. Середня добова потреба дорослої людини у хромі становить від 50 до 150 мкг. При дефіциті (а іноді навіть повній відсутності!) хрому в організмі спостерігаються порушення метаболізму глюкози, жирів і протеїнів.

Відсутність адекватного надходження вітамінів, макро- і мікроелементів в організм зумовлює порушення обмінних процесів, імунної реактивності, росту і регенерації тканин, репродуктивної функції. Дефіцитні стани спричинюють ускладнення перебігу вагітності та пологів, порушення формування плаценти, підвищують ризик перинатальної патології, є однією з причин недоношеності, вроджених вад, порушень ранньої неонатальної адаптації та формування відхилень у фізичному і розумовому розвитку дітей на етапі постнатального онтогенезу [11, 13, 21]. У I триместрі вагітності дефіцит вітамінів і мікроелементів може призводити до аномалій розвитку плода включно до його загибелі. У II і III триместрах вагітності нестача вітамінів часто призводить до порушення формування органів та проблем у роботі серцево-судинної, нервової, ендокринної, травної систем у дитини [5, 11, 17].

Сьогодні основним джерелом наявних відомостей про ефективність і безпеку різних вітамінно-мінеральних комплексів (ВМК) під час вагітності є контрольовані клінічні дослідження. Однак клінічні дослідження мають певні обмеження: відбір пацієнтів є цілеспрямованим і залежить від особливостей окремих популяцій, що істотно обмежує їхню репрезентативність і не відображає ситуації у загальній популяції вагітних у реальній клінічній практиці. Проведені нами раніше дослідження шляхом вивчення щоденників харчування жінок фертильного віку у загальній популяції встановили не тільки недостатню калорійність харчування, але й мінімальний рівень вживання продуктів, які можуть слугувати джерелом мікронутрієнтів і вітамінів: молоко і кисломолочні продукти, риба і морепродукти, яйця, печінка, яловичина, горіхи, сухофрукти (ізюм, курага), фрукти (окрім яблук), каші (гречана, пшоняна). У раціоні пацієнток переважали макаронні вироби, свинина, курятина, ковбасні вироби, м'ясні напівфабрикати, овочі (капуста, картопля, буряк). Аналіз макро- і мікронутрієнтного складу раціонів невагітних жінок фертильного віку за даними щоденників харчування засвідчив недостатнє споживання білків у 30% випадків, неадекватне споживання жирів (з невідповідністю фізіологічній нормі рослинних жирів) у 58% жінок та відповідно за даними екстрапольованого оцінювання недостатній вміст вітамінів і мінералів у вивчених раціонах.

Отже, харчування жінок дітородного віку характеризується розбалансованістю основних складових речовин, дефіцитом вітамінів і мікронутрієнтів, що узгоджується з даними інших авторів [1, 17, 21].

Для більшості вагітних у нашій країні характерна вуглеводна модель харчування з високим вмістом насичених жирних кислот і нестачею білків тваринного походження. Таке нераціональне харчування, зловживання хлібобулочними виробами, картоплею, природно, відображається на стані дороз'я вагітних і новонароджених.

Харчування майбутньої матері є найбільш значущим зовнішнім фактором для результату вагітності. Від повноцінності харчування залежать накопичення мікронутрієнтів у депо і формування органів і життєво важливих функцій у плода. Особливу увагу приділяють вивченню взаємозв'язку внутрішньоутробного забезпечення плода вітамінами і мінералами і подальшим інтелектуальним і фізичним розвитком дитини. Для вагітних потреба у мікронутрієнтах становить у середньому на 25% вище, ніж для невагітних того самого віку. Дефіцит вітамінів групи В виявляють у 20–100% обстежених, аскорбінової кислоти – у 13–50%, каротиноїдів – у 25–94% на тлі відносно задовільної забезпеченості вітамінами А і Е [2, 3].

Фармакологічні дослідження обміну водо- і жиророзчинних вітамінів у парах «мати–дитина», проведені у регіонах Північної Європи, виявили дефіцит вітамінів А, Е, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> і у матері, і, особливо, у новонародженого. Значення концентрацій нижче норми спостерігалися у 42% матерів і 68% новонароджених. Куріння під час вагітності призводило до зменшення рівнів усіх вітамінів і у матері, і у плода. Забезпеченість вагітних вітамінами значно знижувалася у зимовий період часу. Затримка внутрішньоутробного розвитку плода була відзначена при одночасному зниженні концентрації ретинолу (вітамін А), токоферолу (вітамін Е), рибофлавіну (вітамін В<sub>2</sub>), тіаміну (вітамін В<sub>1</sub>). Дослідження, проведені у різних країнах світу, встановили, що використання ВМК під час вагітності сприяє зниженню ризику передчасних пологів, мертвородження, прееклампсії, народження дитини з низькою масою тіла і анемією, вроджених вад розвитку, зокрема, вживання фолатів на 70% знижує ризик розвитку вад нервової трубки, на 26% – вад серця і на 40% – ризик розвитку дефекту серцевої перегородки [6, 15, 21]. Однак питання про тривалість застосування ВМК залишається мало вивченим. У низці досліджень встановлено, що застосування ВМК тільки у ІІІ триместрі вагітності не може компенсувати потреби матері та новонародженого до моменту пологів [5].

З профілактичною метою використовуються вітамінні комплекси, вміст компонентів в яких відповідає добовій фізіологічній потребі людини. У цьому випадку вітаміни виступають не в якості фармакологічно активних речовин, а в якості необхідних есенційних елементів, що забезпечують життєво важливі метаболічні процеси в організмі [10]. Серед есенційних мікроелементів і мінералів, які розглядаються як обов'язкова складова раціону вагітних, є залізо, фолієва кислота, йод, кальцій, магній, мідь, марганець.

Серед основних принципів сучасної вітамінотерапії у вагітних слід розглядати призначення ВМК у період підготовки до зачаття, постійне вживання протягом всієї вагітності, у період лактації з урахуванням особливостей раціону вагітної і жінки,

яка годує груддю, для виключення надходження в організм надмірних кількостей вітамінів і мінералів. Завданням мікронутрієнтної підтримки у період прекоцепції, під час вагітності та лактації є забезпечення оптимального вітамінного і мікронутрієнтного статусу [2, 4, 16, 18]. Вітамін А сприяє покращанню зору та структури шкіри. Вітаміни В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub> необхідні для функціонування нервової та серцево-судинної систем, впливають на білковий, жировий та вуглеводний обмін, зір та ріст. Вітамін С бере участь в окисно-відновних процесах, формуванні кісткової та інших тканин, впливає на згортання крові. Вітамін D<sub>3</sub> разом з кальцієм та фосфором сприяє формуванню кісткової тканини. Вітамін Е впливає на кровотворення, формування м'язової та інших тканин, протидіє ускладненням вагітності (невиношуванню, токсикозам та плацентарній недостатності). Йод є складовою гормонів щитоподібної залози, які беруть участь у регуляції обмінних процесів в організмі та мають важливе значення для нормального формування нервової системи плода і дитини після народження. Фолієва кислота знижує ризик виникнення вроджених вад розвитку у дітей. Мікроелементи впливають на засвоєння вітамінів і нормалізують обмін речовин.

Результати проведених досліджень підтверджують необхідність дотації мікронутрієнтів під час вагітності.

Збалансованість складу есенційних мікроелементів, вітамінів і мінералів, відповідність рекомендованим добовим нормам їхнього споживання є орієнтиром серед широкого асортименту ВМК. Серед цієї низки добавок заслуговує на увагу Вітрум пренатал плус (Юніфарм, Инк, США), 1 таблетка якого містить:

- вітамін А – 0,86 мг;
- бета-каротин – 1,5 мг;
- вітамін Е – 30 мг;
- вітамін D<sub>3</sub> – 10 мкг;
- вітамін С – 120 мг;
- вітамін В<sub>1</sub> – 3 мг;
- вітамін В<sub>2</sub> – 3,4 мг;
- вітамін В<sub>6</sub> – 3 мг;
- фолієву кислоту – 400 мкг;
- вітамін В<sub>12</sub> – 4,5 мкг;
- ніацин (нікотинамід) – 20 мг;
- вітамін В<sub>5</sub> (пантотенова кислота) – 7 мг;
- D-біотин – 30 мкг;
- кальцій – 200 мг;
- залізо – 32 мг;
- цинк – 18 мг;
- мідь – 2 мг;
- марганець – 3,3 мг;
- хром – 25 мкг;
- йод – 150 мкг;
- селен – 25 мкг;
- магній – 25 мг

Він рекомендується лікарем як доповнення до раціону жінок під час вагітності для запобігання нестачі вітамінів та мінеральних речовин, а також зниження ризику розвитку гіповітамінозів та нестачі мінеральних речовин у період годування груддю.

### **Витаминно-минеральные комплексы в профилактике репродуктивных потерь и осложненной беременности**

**В.И. Пирогова, О.О. Ошуркевич, И.И. Охабская**

Несбалансированное потребление жизненно важных витаминов и микронутриентов является факторами негативного влияния на здоровье, развитие, формирование и функционирование органов и систем в разные возрастные периоды. Беременность является критическим периодом, когда женщина нуждается в дополнительной микронутриентной поддержке, что необходимо для обеспечения неосложненного течения беременности и рождения здорового потомства.

**Ключевые слова:** *витамины, микронутриенты, беременность, витаминно-минеральные комплексы.*

### **Vitamin and mineral supplements in the prevention of reproductive losses and pregnancy complications**

**V. Pyroghova, O. Oshurkevich, I. Okhabska**

Unbalanced intake of vital vitamins and micronutrients are factors of a negative impact on health, development, formation and functioning of organs and systems in different age periods. Pregnancy is a critical period when a woman needs additional micronutrient support, which is necessary to ensure uncomplicated pregnancy and the birth of healthy offspring.

**Key words:** *vitamins, micronutrients, pregnancy, vitamin-mineral complexes.*



## Сведения об авторах

**Пирогова Вера Ивановна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: [vira.pyrohova@gmail.com](mailto:vira.pyrohova@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1205-6365

**Охабская Ирина Ивановна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

**Ошуркевич Оксана Орестовна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вржесинская ОА, Гмошинская МВ, Переверзева ОГ, Коденцова ВМ [и др.]. Оценка обеспеченности витаминами беременных женщин неинвазивными методами. Фарматека. Репродуктивное здоровье. 2015; 3(296):48-50.
2. Громова ОА, Торшин ИЮ, Авдеева НВ, Спиричев ВБ. Опыт применения витаминов и микроэлементов у беременных в разных странах. Consilium Medicum. 2011; 6: 20–27.
3. Запорожан ВР, Кордон ВА, Бажора ЮИ [и др.]. Генетическая медицина. – Одесса: Одес. гос. мед. ун-т, 2008. – 432 с.
4. Коденцова ВМ, Вржесинская ОА. Научно обоснованные подходы к выбору и дозированию витаминно-минеральных комплексов. Традиционная медицина. 2011; 5: 351-357.
5. Коденцова ВМ. Витамины и минералы как фактор предупреждения дефектов развития плода и осложненной беременности. Медицинский сонет. 2016; 9: 106-114.
6. Кравченко ЕИ, Цыганкова ОЮ. Фолаты и беременность: современный взгляд на проблему. Доктор.Ру. Гинекология. 2015; 11 (112).
7. Лук'янова ОМ. Основні підсумки та перспективи розвитку перинатології в Україні. Перинатологія та педіатрія. 2003; 1: 3-6.
8. Майданник ВГ, Хайтович МВ. Діагностика природжених пороків серця: сучасний стан і перспективи. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2010; 1: 31-34.
9. Омельчук СТ, Велика НВ, Аністратенко ПІ. Актуальні проблеми гіповітамінозів в Україні. Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. 2011; 1: 187-188.
10. Тугельян ВА, Кулес ВК. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии. – М.:Палея, 2001. – 465 с.
11. Ших ЕВ, Гребенщикова ЛЮ. Анализ витаминно-минерального статуса родильниц, принимавших витаминно-минеральные комплексы на разных сроках беременности. Эффективная фармакотерапия. 2015; 19:4-8.
12. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Ahmad E. Multivitamin Versus Multivitamin-mineral Supplementation and Pregnancy Outcomes: A Single-blind Randomized Clinical Trial. Int J Prev Med. 2014; 5(4): 439-446.
13. Christian P, Stewart CP. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease. J. Nutr. 2010; 140 (3):437-445.
14. Darnton-Hill I, Mkpuru UC. Micronutrients in Pregnancy in Low- and Middle-Income Countries. Nutrients. 2015; 7(3): 1744-1768. doi: 10.3390/nu7031744.
15. Devakumar D, Fall CHD, Sachdev HS. [et al]. Maternal antenatal multiple micronutrient supplementation for longterm health benefits in children: a systematic review and meta-analysis. BMC Medicine. 2016; 14: 90.
16. FIGO recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think nutrition first". Int. J. Gynaecol. Obstet. 2015; 131 (4): 213-53.
17. Gernand AD, Schulze KJ, Stewart CP [et al]. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention. Nat. Rev. Endocrinol. 2016; 12 (5): 274-289.
18. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 1(11): CD004905.
19. Rabi TB, Adeleye AO. Prevention of myelomeningocele: African perspectives. Childs Nerv Syst. 2013; 29: 1533-1540.
20. Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, Rankin J. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. Lancet. 2010; 375: 649-56.
21. Ronsmans C., Fisher D.J., Osmond C. [et al.] Multiple micronutrient supplementation during pregnancy in low-income countries: A meta-analysis of effects on stillbirths and early and late neonatal mortality (The Maternal Micronutrient Supplementation Study Group). Food and Nutrition Bulletin. 2009; 30 (4): 547-555.
22. Zerfu TA, Ayele HT. Micronutrients and pregnancy; effect of supplementation on pregnancy and pregnancy outcomes: a systematic review. Nutr J. 2013; 12: 20.
23. Wilson RL, Gummow JA, McAninch D, Bianco-Miotto T, Roberts CT. Vitamin and mineral supplementation in pregnancy: evidence to practice. J Pharmacy Practice Research. 2018; 48: 186–192. doi: 10.1002/jppr.1438

Статья поступила в редакцию 21.02.2019

UA/VITR/0319/0017. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом.  
ТОВ «Такета Україна», 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11; (044) 390 0909; [www.takeda.com](http://www.takeda.com)

# Клінічний досвід застосування різноманітних підходів до комплексної та превентивної терапії функціональних кіст яєчників

О.М. Макачук, Н.І. Матвійків

Івано-Франківський національний медичний університет

Поширеність пухлин яєчників на сьогодні складає від 11% до 20% та має тенденцію до зростання. У дослідженні наведено аналіз результатів лікування чотирьох груп пацієнок у віці від 18 до 39 років з функціональними кістами яєчників залежно від запропонованої програми лікування. Групу I (n=30) склали жінки з неускладненим перебігом функціональних кістозних утворень яєчника, які отримували базову терапію. Група II (n=30) – жінки, які отримували гормонотерапію гестагенами або монофазні комбіновані оральні контрацептиви. Група III (n=30) – пацієнтки, які отримували корекцію порушень з використанням спеціального екстракту прутняка (*Agnus castus*) – BNO 1095. Група IV (n=30) – пацієнтки, які протягом трьох менструальних циклів отримували гормональну терапію, в подальшому доповнивши даний комплекс препаратом спеціального екстракту *Agnus castus* – BNO 1095 протягом 6 міс. Найбільш високу ефективність, що підтверджує доцільність застосування в практиці гінекологів рослинних засобів, слід відзначити у хворих IV групи, де апробована комплексна програма лікування та превентивної терапії (гормонотерапія + екстракт BNO 1095). У даній групі практично повне зникнення больового відчуття відзначено у 93,3% жінок, нормалізація оваріально-менструального циклу – у 83,3%, регресія кістозного утворення до розміру фолікула – у 76,6%. Рецидивів функціональних кіст яєчників протягом року не відзначено тільки у хворих цієї групи. Спеціальний екстракт *Agnus castus* – BNO 1095 ефективний в монотерапії та, особливо, в разі включення його в комплексну схему лікування та профілактики функціональних кіст яєчників.

**Ключові слова:** пухлини яєчників, функціональні кісти, екстракт прутняка, комбіновані оральні контрацептиви.

За останні роки у світі констатовано зростання частоти кістозних уражень яєчників, які негативно впливають на стан репродуктивного здоров'я жіночого населення, причому у структурі гінекологічних захворювань їхня питома вага коливається, за даними різних авторів, від 25% до 40%. Тенденція до росту в останні десятиліття пухлин яєчників, за даними різних літературних джерел, знаходиться в межах від 6–11% до 19–25%, причому їхня частка в підлітковому віці складає 5–10%, у репродуктивному віці – до 80%, причому тільки у 1/4 – з клінічними проявами, у перименопаузальному віці – від 3% до 18% [1, 3]. З них найбільш часто зустрічаються функціональні кісти яєчників, серед яких частка фолікулярних кіст складає від 22–31% до 90% і кісти жовтого тіла – від 5% до 15% [2–4].

Слід зазначити, що між істинними пухлинами та кістозними ураженнями існує тільки зовнішня схожість, тоді як їхня патоморфологічна суть глибоко відрізняється. Серед основних патогенетичних факторів відзначають патологічний перебіг вагітності матері, наявність пухлин яєчників у матері, пізній менархе, пізня менопауза, хронічний стрес, хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів, 0 чи II група крові.

Лікування пухлинних утворень яєчників нерідко і помилково розпочинають з оперативного втручання, що виконують у невідповідно великому об'ємі і не тільки не веде до оздоровлення, не зменшує епізоди рецидиву, але й негативно впливає

на репродуктивну функцію, знижуючи оваріальний резерв яєчника та зумовлюючи неефективність корекції оваріально-менструального циклу та лікування безпліддя. Існуючі на сьогодні методи консервативного лікування кістозних утворень яєчників призводять до регресу кістозних утворень в 50–55% випадків, проте також не виключають рецидиву [2].

Одним із основних методів профілактики рецидиву функціональних утворень яєчників до сьогодні залишається використання монофазних комбінованих оральних контрацептивів (КОК) в циклічному режимі, що не завжди є раціональним для жінок, які планують вагітність, або пацієнок з відносними протипоказаннями для застосування даних гормональних засобів (ожиріння, патологія печінки, судинна патологія тощо). Крім того, результати окремих досліджень останніх років свідчать про зростання частоти відсутності значущої різниці в елімінації кістозних утворень при терапії КОК в порівнянні з очікувальною тактикою [3, 4].

На сучасному етапі виправдані є використання проти-запальної терапії у разі неускладненого перебігу кіст та явних клінічних ознак запального процесу, стандарти якої передбачають застосування антибіотиків, нестероїдних протизапальних засобів, циклічної вітамінотерапії, фізіотерапії, метаболічного та імунотулювального впливу [1–4].

Відсутність специфічної симптоматики, тенденція до росту, можливість малігнізації доброякісних пухлин та кістозних уражень яєчників, низька ефективність консервативного лікування, необґрунтованість та недоцільність оперативних втручань, які призводять до зниження оваріального резерву та, як наслідок, репродуктивної функції жінки, диктують необхідність визначення факторів ризику їх виникнення, пошуку патогенетично обґрунтованих методів їх корекції, розроблення діагностичного алгоритму та диференційованого підходу до методів лікування, що і стало метою даного наукового пошуку.

У реальному житті у лікарській практиці при функціональних кістах яєчників найбільш часто використовують вищівказану тактику: 2–3 цикли з використанням тільки спазмолітичної, розсмоктувальної та протизапальної терапії. За відсутності регресу та появи нових кіст часто вдаються до хірургічного лікування або застосування гормональної терапії. У період вищівказаного спостереження реальну терапію, спрямовану на відновлення гормональної рівноваги, жінкам не проводять. На сьогодні є досить велика кількість наукових даних щодо застосування препарату спеціального екстракту прутняка BNO 1095 у складі препарату Циклодинон для лікування порушення менструального циклу, зумовленого недостатністю жовтого тіла. Спеціальний екстракт *Vitex Agnus castus* – BNO 1095, стандартизований за вмістом циклічних дитирпенів (Клеродієнолу), сприяє зниженню продукції пролактину, нормалізує співвідношення гонадотропних гормонів, приводить до ліквідації дисбалансу між естрадіолом та прогестероном, стимулює власну продукцію прогестерону яєчником, має притазапальну та спазмолітичну дію, таким чином пролонгує неповноцінну другу фазу менструального циклу. За даними літератури, включення в комплексну терапію препарат Циклодинон сприяє підвищен-

ню ефективності лікування та дозволяє уникнути гормональної терапії у 60% дівчаток з функціональними кістами яєчників. Також існують рекомендації щодо застосування даного засобу з профілактичною метою при порушенні менструальної функції після гормональної корекції [5]. У нашій практиці ми маємо позитивний досвід застосування даного рослинного лікарського засобу в терапії функціональних кіст яєчників, але він не був оформлений в науково обгрунтовану працю.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Основою роботи був порівняльний аналіз отриманих результатів дослідження чотирьох груп пацієнток у віці від 18 до 39 років з функціональними кістами яєчників залежно від запропонованої схеми лікування.

Критеріями виключення стали: гіпоталамічний синдром, патологія щитоподібної залози, гіперплазія кори надниркових залоз, супутня гінекологічна патологія, яка вимагала оперативного втручання, тяжка соматична патологія печінки, судин, нирок, індивідуальна непереносимість запропонованих засобів або протипоказання до їхнього використання.

Діагностичний алгоритм включав вивчення анамнезу, даних соматичного та гінекологічного статусу, стандартні лабораторні дослідження, мікробіологічні аналізи піхвового вмісту та первіального слизу (бактеріоскопія, бактеріологія, ДНК-ПЛР), визначення вмісту гондотропних та статевих стероїдних гормонів (ФСГ, ЛГ, пролактин, естрадіол, прогестерон, тестостерон), а також інгібіну В, антимюллерового гормону (АМГ) та ультразвукове обстеження органів малого таза.

Залежно від клінічного перебігу та комплексу лікувальних заходів пацієнтки були розділені на групи.

**Першу (I) групу (n=30)** склали жінки з неускладненим перебігом функціональних кістозних утворень яєчника, які отримували базову терапію: антибактеріальні засоби, нестероїдні протизапальні препарати, спазмолітики, розсмоктувальну терапію.

**Другу (II) групу (n=30)** – жінки, які отримували з метою корекції гормонотерапію гестагенами або монофазні КОК згідно з рекомендованими стандартами їхнього використання протягом 3 міс. При розмірах кістозного утворення до 6 см та діагностиці кісти після 12–14-го дня менструального циклу що, очевидно, підтверджує фолікулярну кісту, перевагу надавали прогестинам (гестагенам), які, беручи участь в регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, нормалізують ритм секретії гонадоліберину і, як наслідок, функцію яєчників. Перевагу надавали природним гестагенам – прогестерону або його аналогу – дидрогестерону, які призначали в II фазу – з 12–14-го дня менструального циклу протягом 10–14 днів з обов'язковим ехографічним контролем на 5-й день менструального циклу.

Якщо розміри утворення не досягали 6 см, але кіста виявлена до 10-го дня менструального циклу, або розміри утворення були більшими за 6 см, – перевагу надавали монофазним КОК традиційно за 21-денною схемою (у першому випадку) або коротким курсом за 10-денною схемою, якщо кіста виявлена після 12–14-го дня менструального циклу або на фоні олігоменореї.

**Третю (III) групу (n=30)** склали пацієнтки, які відмовилися від гормональної терапії або мали протипоказання до її використання, і яким було запропоновано корекцію порушень шляхом мототерапії рослинним препаратом Циклодинон із спеціального екстракту прутняка (ВНО 1095) – протягом 6 міс, який є патогенетично зумовленим комплексним лікарським засобом у лікуванні функціональних кіст, що містить стандартизовані рослинні компоненти, має пригнічувальну дію на запальні цитокіни, сприяє усуненню гормонального дисбалансу.

**Четверту (IV) групу (n=30)** склали пацієнтки, які протягом трьох менструальних циклів отримували гормональну терапію, з доповненням даного комплексу з превентивною та гормонмодулювальною метою препаратом Циклодинон протягом 6 міс.

Цим групам жінок лікувально-профілактичні комплекси були запропоновані після періоду спостереження та ультразвукового

моніторингу за самостійним імовірним регресом кістозного утворення без позитивного результату. Контролем служила група здорових жінок (25 пацієнток) у віці 18–39 років, що не мали в анамнезі запальних процесів та оперативних втручань на яєчниках.

У комплексну терапію включали патогенетично обгрунтовану пофазову вітаміно- і фітотерапію, препарати, що регулюють функцію ЦНС і тканинний обмін, проводили корекцію психоемоційних розладів з обов'язковим щомісячним ехографічним контролем на 23–25-й день менструального циклу (3 менструальні цикли). Розміри кістозного утворення та епізоди ймовірного рецидиву ретроспективно моніторували протягом року.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік обстежених жінок складав від 18 до 39 років, з них 96 жінок (85%) складали пацієнтки молодого репродуктивного віку. Слід зазначити, що, за даними літератури, саме в цій віковій групі переважають функціональні кісти яєчників [1, 2].

Функціональні кісти яєчників були виявлені у пацієнток при зверненні до лікаря жіночої консультації у 59,2% випадків з приводу лікування патології шийки матки, у 42,5% випадків – з приводу порушень менструального циклу чи діагностики безпліддя, з них у 21,7% випадків їх виявляли в процесі профілактичного огляду.

Серед симптомів, які зазначали пацієнтки, виділяють больовий синдром різної інтенсивності практично у половині обстежених жінок. Дані літератури свідчать, що больовий синдром частіше відзначали при переважанні запального фактора в генезі утворення функціональних кіст яєчників, а також зумовлений особливостями формування та росту кісти [2, 4].

Скарги на порушення оваріально-менструального циклу надавали 57,5% пацієнток. Аномальні маткові кровотечі як результат гіперстимуляції ендометрія на фоні ановуляції та відносної гіперестрогенемії в результаті надлишкового рівня внутрішньофолікулярного естрадіолу відзначено у 18,3% випадків, частіше пацієнтки відзначали олігоменорею або часткову короткотривалу вторинну аменорею в результаті сповільненого зниження гормонів першої фази та формування монофазного менструального циклу в процесі зворотного розвитку фолікулярних кіст.

Безпліддя діагностовано у 48,3% пацієнток, причому у більшій частині – вторинного характеру. За даними різних авторів, безпліддя може бути єдиним симптомом у пацієнток з пухлинними утвореннями яєчників, тому більш ретельна діагностика і моніторинг оваріально-менструального циклу потребують власне жінки з неефективним комбінованим лікуванням безпліддя на тлі ізольованих фолікулярних кіст та їх комбінації з іншою гінекологічною патологією [1].

У структурі гінекологічних захворювань, які відзначені у 78,3% пацієнток, переважають запальні захворювання жіночої статеві сфери, патологія шийки матки, причому у 17,5% – рецидив після комплексного лікування фонових чи передракових захворювань шийки матки, оперативні втручання на органах малого таза у кожній третій пацієнтки, в тому числі оперативне розродження у 19,1%. Третина пацієнток не мали пологів в анамнезі, половина тих жінок, які народжували, відзначала короткий період лактації, у 10,8% – в анамнезі було використано різні схеми індукції овуляції. Слід зазначити, що у 76,6% пацієнток констатовано інфекції, що передаються статевим шляхом, причому у більшій частині – поєднані з патологією шийки матки та резистентні до антибактеріальної терапії зі схильністю до рецидивування.

У проведеному дослідженні рецидивний перебіг кіст виявлено у 26,6% пацієнток, у 17,5% – було оперативне втручання в анамнезі з приводу гострого перебігу (об'єм операції – кістектомія або резекція яєчника).

Відомо, що перенесені гострі та хронічні захворювання можуть спричинити дегенеративні зміни фолікулярного апарату яєчників, про що свідчить високий відсоток інфекційних захворювань дитинства в анамнезі у 61,6% жінок, що були включені в досліджувані

групи, причому виявлені вони були в перший рік менархе або до початку статевого життя, 71,6% пацієнок зазначали епізоди запальних захворювань органів малого таза, дві третини з них відзначають хронічний тазовий біль, кожна третя пацієнтка мала в анамнезі штучне переривання вагітності та післяабортні ускладнення.

Наслідком гострих та хронічних запальних процесів стали порушення функції гіпоталамо-гіпофізарної системи, стероїдогенезу, метаболічні зміни, що ініціювали менструально-генеративні порушення. Частота хронічних сальпінгоофоритів у структурі запальних захворювань в досліджуваних групах складала 69,2%. Як свідчать літературні джерела, при такому варіанті у більшості з них відзначена функціональна гіперпролактинемія, що пов'язано з залученням в патологічний процес адренергічних структур гіпоталамуса та зниженням в них вмісту дофаміну, у 35% жінок виникнення або загострення запального процесу пов'язане з абортми. При цьому існування стійкого вогнища запалення в малому тазу приводить до виникнення у 65,8% пацієнок порушень менструальної функції у вигляді метрорагій, олігоменореї, альгодисменореї та передменструального синдрому [1, 2].

Гормональні дослідження проводили на 2–3-й та 20–23-й день менструального циклу та виявили відмінності в концентрації гормонів залежно від гістотипу утворення.

Аналіз отриманих результатів дозволив встановити позитивну прогресуючу динаміку секреції естрадіолу з високими рівнями гормону у фолікулінову фазу циклу у жінок з кістами жовтого тіла та у лютеїнову фазу – при фолікулярних кістах. Підвищений рівень ФСГ, естрадіолу та АМГ відзначено у жінок, в анамнезі яких є рецидиви кістозних утворень та оперативні втручання.

У пацієнок з фолікулярними кістами виявлено збільшення співвідношення ЛГ/ФСГ ( $1,59 \pm 0,03$  ум.од.), у половини пацієнок – помірне підвищення концентрації тестостерону та зниження концентрації прогестерону в середині другої фази менструального циклу. У 47,5% пацієнок ЛГ та тестостерон були в референтних межах. У жінок з кістами жовтого тіла ЛГ та тестостерон були підвищеними без суттєвих відхилень ФСГ та естрадіолу.

Значні відхилення функції гіпоталамо-гіпофізарної системи, що супроводжують кістозні утворення яєчників, зумовлюють високі концентрації ФСГ у фолікулінову фазу циклу без вираженого овуляторного піку та формують лютеїнову недостатність на фоні відносної гіперестрогенії.

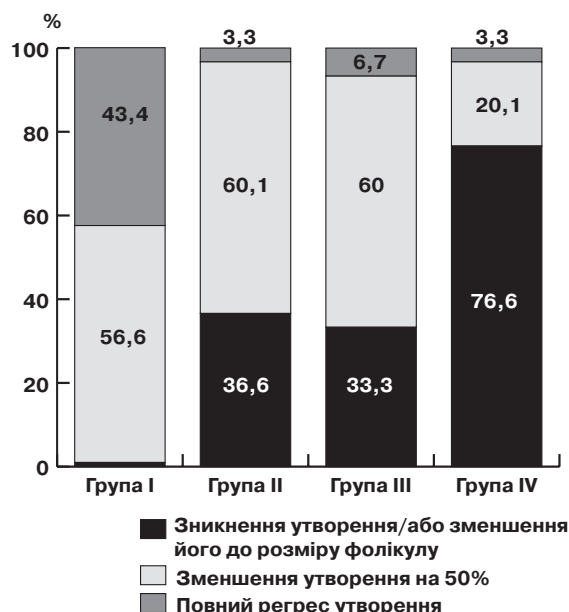
Таким чином, у всіх пацієнок з функціональними кістами відзначено естрогенове домінування (абсолютне чи відносне) на фоні недостатності прогестерону, що провокує проліферацію і формування кістозних уражень яєчників.

У процесі лікування динаміка стану пацієнок відрізнялась залежно від групи та лікувальної тактики.

**У I групі** у 53,3% пацієнтів через 3 міс після початку лікування відзначено зменшення болювого синдрому, суб'єктивне покращання самопочуття, причому повне зникнення відчуття тяжкості в нижніх відділах живота та ниючого локального болю відзначили 43,3% жінок, 36,6% відзначали нормалізацію оваріально-менструального циклу. При ультразвуковому дослідженні (УЗД) спостерігали зменшення розмірів утворення в 1,5 разу у 56,6%, у 43,4% жінок відсутній значущий регрес утворення (мал. 1). Рецидив кістозних утворень до року моніторингу відзначили 40% пацієнок, у яких біло зафіксовано позитивну динаміку наприкінці лікування (мал. 2).

При використанні КОК (**II група**) достовірно значущих результатів вдалося досягти вже через 3 міс терапії (див. мал. 1) у всіх пацієнтів, проте слід зазначити рецидив функціональних кістозних утворень яєчників з епізодами порушення менструального циклу у 46,6% пацієнок через 2–3 міс після відміни препарату (мал. 2).

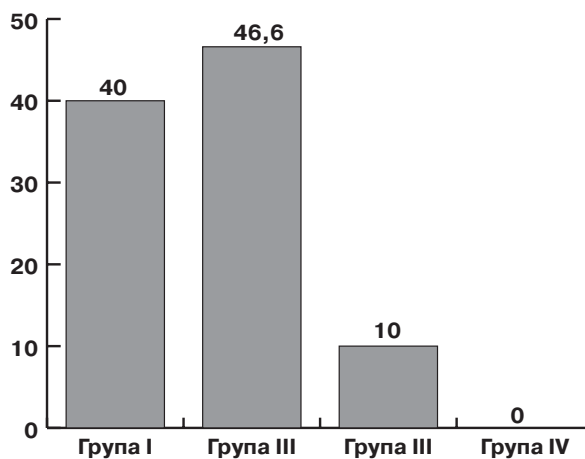
**У III групі пацієнок**, які отримували монотерапію рослинним засобом (Циклодинон), через 6 міс після використання запропонованої програми у 86,6% пацієнтів достовірно відзначено зменшення болювого симптому, суб'єктивне покращання



Мал. 1. Динаміка розміру утворення наприкінці лікування в групах

самопочуття, нормалізацію менструального циклу. При УЗД через 3 міс зменшення розмірів утворення в 1,5 разу виявлено у 60%, до розмірів фолікула – у 33,3% і тільки 2 (6,6%) пацієнтки не відзначили значущого регресу утворення (див. мал. 1). Рецидив кістозних утворень після припинення терапії відзначили 10% пацієнок протягом року (див. мал. 2).

Найбільш висока ефективність, що підтверджує доцільність застосування даної схеми, встановлена у **IV групі**, де апробована комплексна програма лікування та превентивної терапії функціональних кіст у молодих жінок. У даній групі суттєве покращання суб'єктивних клінічних ознак з практично відсутнім болювим відчуттям відзначили 93,3% жінок, нормалізація оваріально-менструального циклу констатована у 83,3%, регресія кістозного утворення на 50% (в 1,5 разу) виявлена у 20,1%, до розміру фолікула – у 76,6% пацієнок. Тільки в 1 пацієнтки (3,3%) був відсутній значущий регрес утворення (див. мал. 1). Слід зазначити відсутність рецидиву функціональних кіст яєчників у даній категорії пацієнок протягом року ретроспективного моніторингу. Також за даними доплерометрії відзначено покращання кровообігу у малому тазі, що було додатковим фактором, який сприяв зниженню болювої симптоматики у жінок.



Мал. 2. Частота рецидивів протягом року в групах, %

## ВИСНОВКИ

Проведене порівняльне дослідження 4 різних підходів до лікування функціональних кіст яєчників дозволило встановити що:

1. Використання терапії з включенням комплексу антибактеріальних засобів, нестероїдних протизапальних препаратів, спазмолітиків, розсмоктувальних засобів та вітамінів демонструє недостатньо задовільну ефективність відносно регресу скарг та кістозних утворень яєчників та досить високий відсоток рецидивів.

2. Гормональна терапія демонструє вагомую ефективність відносно ліквідації скарг та регресу кістозних утворень, але

не задовольняє вимоги щодо запобігання рецидиву кістоутворення (рецидив відзначено майже у половині випадків у перші місяці після відміни гормональної терапії).

3. Використання препарату стандартизованого екстракту Vitex Agnus Castus BNO 1095 (Циклодинон®) в якості засобу базової терапії демонструє добру ефективність та відносно невеликий відсоток рецидивів протягом року спостереження.

4. Найбільш ефективною як стосовно регресу скарг та кістозних утворень, так і відносно запобігання рецидивам, є схема лікування з включенням гормональних препаратів та препарату Циклодинон®.

**Клинический опыт применения разнообразных подходов к комплексной и превентивной терапии функциональных кист яичников**  
**О.М. Макачук, Н.И. Матвийкив**

Распространенность опухолей яичников на данный момент составляет от 11% до 20% и имеет тенденцию к росту. В исследовании приведен анализ результатов лечения четырех групп пациенток в возрасте от 18 до 39 лет с функциональными кистами яичников в зависимости от предложенной схемы лечения. Группу I (n=30) составили женщины с неосложненным течением функциональных кистозных образований яичника, которые получали базовую терапию. Группа II (n=30) – женщины, которые получали гормонотерапию гестагенами или монофазные комбинированные оральные контрацептивы. Группа III (n=30) – пациентки, получавшие коррекцию нарушений с использованием специального экстракта прутняка (Agnus castus) – BNO 1095. Группа IV (n=30) – пациентки, которые в течение трех менструальных циклов получали гормональную терапию, в дальнейшем дополнив данный комплекс препаратом специального экстракта Agnus castus – BNO 1095 в течение 6 мес. Наиболее высокую эффективность, что подтверждает целесообразность применения в практике гинеколога растительных стимуляторов, следует отметить у больных IV группы, где апробирована комплексная программа лечения и превентивной терапии (гормонотерапия + экстракт BNO 1095). В данной группе практически полное исчезновение болевого ощущения отмечено у 93,3% женщин, нормализация овариально-менструального цикла – у 83,3%, регрессия кистозного образования до размера фолликула – у 76,6%. Рецидивы функциональных кист яичников в течение года не отмечены только в данной группе. Специальный экстракт Agnus castus - BNO 1095 эффективен в монотерапии и, особенно, при включении его в комплексную схему лечения и профилактики функциональных кист яичников.

**Ключевые слова:** опухоли яичников, функциональные кисты, экстракт прутняка, комбинированные оральные контрацептивы.

**Clinical experience with a variety of approaches to comprehensive and preventive treatment of functional ovarian cysts**  
**O.M. Makarchuk, N.I. Matviyukiv**

Prevalence of ovary tumors at the moment is from 11 to 20% and has tendency for growth. In Study shows the analysis of results of the observation of treatment of four groups of patients from the age of 18 to 39 years with functional ovarian cysts with program of treatment. Group I (n=30) Women with functional ovarian cysts who received basic treatment. Grjup II (n=30) hormonal monotherapy. Group III (n=30) – patyents, received special extract of Vitex Agnus Castus – BNO 1095. Group IV (n=30) received hormonal therapy + special extract of Vitex Agnus Castus – BNO 1095 6 months. The most high efficiency, proving the feasibility of a plant gynecologist practice the means necessary to mention in the IV group, which approved a comprehensive program of treatment and preventive therapy (hormone + extract BNO 1095). In this group almost complete disappearance of pain sensation was noted in 93.3% of women, normalization of ovarian-menstrual cycle – at 83.3%, cystic lesion regression to the size of the follicle – at 76.6%. Functional ovarian cysts relapse during the year – not oserved only in this group. Special extract of Agnus castus – BNO 1095 is effective in both monoterapi and especially when you turn it into a comprehensive scheme for the treatment and prevention of functional ovarian cysts.

**Key words:** ovarian tumors, functional cyst extract prutnyaka, combined oral contraceptives.

## Сведения об авторах

**Макачук Оксана Михайловна** – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (050) 521-01-92. E-mail: O\_makarchuk@ukr.net

**Матвийкив Назар Игоревич** – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (099) 758-57-76

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Булавенко О.В. Особливості гормонального гомеостазу у жінок з недостатністю лютеїнової фази менструального циклу в різні вікові періоди /О.В. Булавенко// Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 36–40.
- Герасимова Т.В. Оптимізація діагностики та лікування функціональних кіст яєчників /Т.В. Герасимова //Медицинские аспекты здоровья женщины. – № 5 (80). – 2014. – С. 65–73.
- Гінекологія дитячого та підліткового віку: підручник /За редакцією І.Б. Вовк, О.М. Юзько, Ю.П. Вдовиченко. – К.: Медицина, 2011. – 424 с.
- Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология /В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 528 с.
- Ласачко С.А. Опыт применения Циклодинон в комплексном лечении нарушений менструального цикла и дисгормональных заболеваний молочных желез /С.А. Ласачко//Здоровье женщины. – № 4 (32). – 2007. – С. 146–147.

## Ендометріоз післяопераційного рубця (Випадок з практики)

О.В. Голяновський<sup>1</sup>, І.В. Ключко<sup>2</sup>, І.А. Губар<sup>2</sup>, Д.В. Кульчицький<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Комунальний заклад «Вишгородська центральна районна лікарня»

Ендометріоз післяопераційного рубця (ЕПР) належить до рідкісних форм екстрагенітального ендометріозу, а в медичній літературі опубліковані окремі клінічні спостереження чи незначні серії випадків. Найчастіше ЕПР діагностують після кесарева розтину, але описані випадки виникнення даної патології після трансабдомінальних гінекологічних та хірургічних втручань.

У даній статті описаний клінічний випадок передопераційної діагностики та хірургічного лікування ЕПР через 5 років після кесарева розтину. Діагноз був підтверджений після морфологічного дослідження видаленого макропрепарату. У віддалений післяопераційний період рецидиву ЕПР не спостерігалось. Також представлено короткий огляд літератури з питань етіології та патогенезу, особливостей клінічної картини, інформативності радіологічних методів діагностики, наведено інформацію щодо основних принципів хірургічного лікування ЕПР.

**Ключові слова:** екстрагенітальний ендометріоз, ендометріоз післяопераційного рубця, кесаріє розтин.

Ендометріоз належить до одного з найбільш поширених доброякісних захворювань жіночої репродуктивної системи, який посідає третє місце у структурі гінекологічної захворюваності після запальних процесів та лейоміоми матки [1, 2].

Розрізняють генітальний та екстрагенітальний ендометріоз [3]. Ендометріоз рубця після кесарева розтину (scar endometrioma) – рідкісна форма екстрагенітального ендометріозу, яку, за даними літератури [4–9], діагностують у 0,03–1,5% жінок. Вважають, що виникнення екстрагенітального ендометріозу пов'язано з метастазуванням мультипотентних мезенхімальних клітин. За даними деяких науковців [10–12], виникнення ендометріозу післяопераційного рубця з найбільшою вірогідністю пов'язано з транспортуванням клітин ендометрія під час операції кесарева розтину у суміжні тканини. У літературі [6, 12–14] описані також приклади ятрогенного походження екстрагенітального ендометріозу, зумовленого імплантацією ендометрію гетеротопій після гістеректомії, апендектомії, маніпуляцій лапароскопічними троакарами, голками для проведення амніоцентезу та епізіотомії. Під час обстеження даного контингенту хворих за анамнестичними даними та скаргами типовою знахідкою є виявлення болісного під час пальпації новоутворення, так званого інфільтрату, у ділянці рубця після кесарева розтину чи гінекологічної операції. Воно може збільшуватися під час менструації, набувати більш щільної консистенції, ставати різко болісним та кровоточити [15, 16].

Установлення правильного діагнозу інколи ускладнено. Екстрагенітальний ендометріоз, що локалізується на передній черевній стінці, можна сплутати з іншими патологічними станами, такими, як шовні гранульоми, післяопераційна грижа, абсцес, гематома, первинний чи метастатичний рак [15]. У більшості випадків таких пацієнток госпіталізують у хірургічне відділення. Діагнозом «ендометріоз передньої черевної стінки», що виникав після лапаротомії, раніше нехтували [17]. На сьогодні у зв'язку зі збільшенням кількості кесаревих розтинів це явище стає все більш поширеним [18,

19]. Для ендометріозу характерна пряма залежність між розмірами інфільтрату та тривалістю захворювання [21].

Необхідно зберігати онкологічну настороженість, позаяк злоякісна трансформація ендометрію інфільтрату передньої черевної стінки – досить рідкісна, але ймовірна ситуація. Остаточне встановлення діагнозу можливе лише після безпосередньої візуалізації вогнищ, їхнього видалення та гістологічного підтвердження, під час якого спостерігається поєднання не менше двох із наступних ознак, а саме – наявність:

- ендометрію епітелію;
- ендометрію залоз, ендометрію стромі;
- макрофагів, що містять гемосидерин.

Необхідно пам'ятати, що у 25% спостережень у вогнищах не знаходять ендометрію залози і стромі, і навпаки, у 25% спостережень морфологічні ознаки ендометріозу знаходять у зразках візуально незміненої очеревини [21, 22].

У зв'язку із рідкістю даної патології наводимо наступне клінічне спостереження передопераційної діагностики та хірургічного лікування ендометріозу передньої черевної стінки.

### Клінічний випадок

Пацієнтка 34 років звернулася зі скаргами на наявність болісного новоутворення у ділянці післяопераційного рубця після кесарева розтину, який було виконано чотири роки тому за акушерськими показаннями. Біль, що турбував останні два роки, мав циклічний характер: посилювався напередодні та у дні менструації.

Під час пальпації у ділянці післяопераційного рубця (розріз за Пфанненштилем) визначалися два пухлиноподібних утворення, щільно з'єднаних між собою у діаметрі 40 та 60 мм відповідно, розміщених у підшкірно-жировій клітковині передньої черевної стінки, обмеженої рухливості. Під час спіральної комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастуванням томогексом у підшкірній клітковині нижніх відділів передньої черевної стінки на рівні післяопераційного рубця виявлено дві вузлуваті ділянки ущільнення 28 мм та 50 мм з інфільтрацією прилеглої жирової клітковини та прямих м'язів передньої черевної стінки. Більша з ділянок неоднорідна за рахунок гіподенсних включень; при внутрішньовенному контрастуванні вузлуваті ділянки інтенсивно контрастуються до +55+/-7,5HU. Також збільшений та деформований кістою лівий яєчник розмірами 34\*44\*40 мм, щільністю +27+/-10HU.

Проведено визначення онкомаркерів на аналізаторі COBAS E-411. Раково-ембріональний антиген (PEA) – 0,7 нг/мл; СА 125 – 513,5 ОД/мл; НЕ 4 – 27,8 пмоль/л; Індекс ROMA перименопауза 2,4%. Загальноклінічні лабораторні показники були у межах норми.

З діагнозом «Ендометріоз післяопераційного рубця» та «Ендометріюдна кіста лівого яєчника» пацієнтці виконане планове хірургічне втручання.

**Хід операції.** Двома дугоподібними розрізами, обходячи первинний післяопераційний рубець, до складу якого входили інфільтративні утворення, проведено вирізання останнього. Під час проведення вирізання привертала на себе увагу виражена гіперваскуляризація прилеглих до новоутворення тка-

нин. Під час мобілізації пухлини виявлено, що нижній полюс її був інтимно зрощений з передньою стінкою піхви і прямими м'язами живота та апоневрозом зовнішнього косоного м'яза живота латерально і ліворуч. Виконано видалення новоутворення (en bloc) у межах здорових тканин з ділянкою апоневрозу прямого м'яза живота та апоневрозу зовнішнього косоного м'яза. Після розкриття очеревини під час ревізії органів малого таза виявлено виражений спайковий процес між правим та лівим придатками, задньою стінкою матки і товстим кишечником.

Після проведення адекватного адгезіолізісу проведено цистектомію лівого яєчника. Після відновлення цілісності парієтальної очеревини застосована ненацяжна методика пластики передньої черевної стінки шляхом створення передочеревинного простору. У сформований простір встановлено та закріплено за контуром дефекту поліпропіленовий сітчастий протез 18 на 16 см. Протез встановлено без натягу. Поверх протезу відновлена цілісність анатомічних структур – зовнішніх та внутрішніх косих м'язів живота та прямих м'язів живота. Дефект м'язово-апоневротичних тканин відновлений шляхом переміщення лоскутів без створення натягу. Підапоневротичний простір дренований. М'язи ушиті безперервним швом полігліколідною ниткою (ПГА). Апоневроз ушитий окремими лігатурами. Надапоневротичний простір також був дренований. Шкіра ушита окремими швами. Загальна крововтрата становила 100 мл. Тривалість оперативного втручання – 3 год 40 хв.

При розрізі макропрепарат був представлений фіброзною, жировою та м'язовою тканинами з множинними ендометріодними гетеротопіями у формі цитогенної строми та залоз з кістозними розширеннями та крововиливами різного ступеня давності (мал. 1, 2).

Гістологічне дослідження – фіброзно-м'язова тканина із обширними ділянками ендометріозу, крововиливами та вогнищами проліферації ендометріодного епітелію (мал. 3).

Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Загоєння рани відбувалося первинним натягом (мал. 4). Під час контрольного огляду через 6 та 9 міс даних щодо рецидиву захворювання не виявлено.

#### Обговорення клінічного випадку

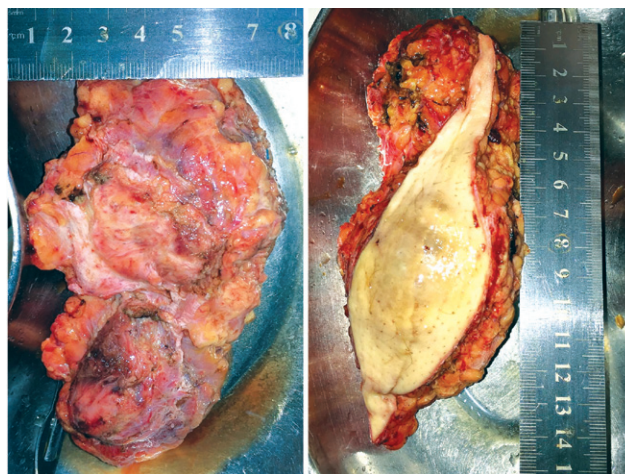
Зважаючи на досить рідкісні випадки ендометріозу після операційного рубця (ЕПР), деякі питання патогенезу, діагностики, лікування та профілактики даного виду екстрагенітального ендометріозу потребують більш детального обговорення.

За даними деяких авторів, частота ЕПР після кесарева розтину становить 0,03–0,47%. Як правило, ЕПР спостерігається у пацієнок від 20 до 40 років та маніфестує через 2–5 років після кесарева розтину [4, 7, 8, 11, 12]. Сьогодні розглядають декілька теорій патогенезу ЕПР:

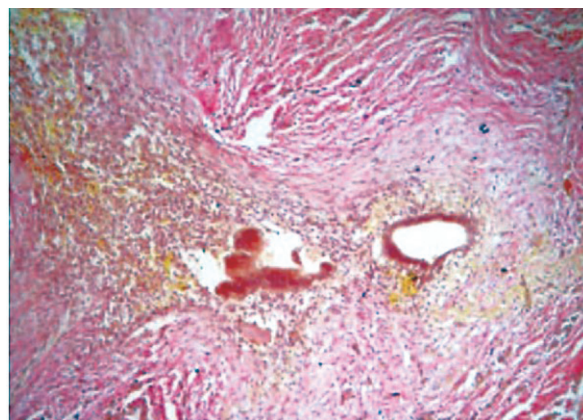
- 1) механічна імплантація ендометрія під час первинної операції;
- 2) метаблазія;
- 3) метастазування по венозній чи лімфатичній системах;
- 4) ретроградний закид менструальної крові.

Більшість авторів віддає перевагу першій теорії патогенезу ЕПР [1–13]. Підтвердженням імплантаційної теорії у виникненні ЕПР є описані випадки його появи у ділянці уведення троакарів під час лапароскопічних втручань [1, 8]. Але справедливо зауважити, що дана теорія не може пояснити виникнення ЕПР і ендометріозу пупка без попередніх оперативних втручань на органах черевної порожнини. У той самий час виникнення ЕПР після негінекологічних втручань з найбільшою вірогідністю пов'язано з дисемінацією внутрішньочеревного ендометріозу. У низці досліджень відзначено поєднання ЕПР та ендометріозу органів малого таза [7, 11], як і в даному випадку.

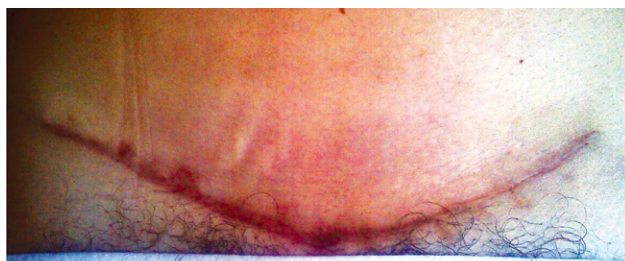
ЕПР виникає як у разі виконання поперечної, так і середньої лапаротомії [7, 8, 13]. Установлено, що при поперечному розрізі ЕПР виникає у більшості випадків у кутах післяопераційного рубця, частіше – з боку оперуючого акушера-гінеколога [4]. За даними більшості досліджень, розмі-



Мал. 1-2. Макропрепарат видаленого ендометріозу передньої черевної стінки



Мал. 3. Мікроскопічне дослідження: ендометріоз, фарбування за Ван Гізоном. ×25



Мал. 4. Вигляд післяопераційного рубця на передній черевній стінці через 6 міс після оперативного втручання

ри ендометріом становлять від 1,5 до 3,0 см [4, 7, 12]. Тим не менше, описані випадки масивних ЕПР [3, 6, 13]. Як правило, ЕПР представлений у формі одного вузла, і тільки у деяких випадках спостерігаються множинні ектопії. За локалізацією та поширеністю ЕПР може розміщуватися:

- 1) у межах підшкірно-жирової клітковини;
- 2) із захопленням поверхневої фасції;
- 3) із захопленням апоневрозу прямого м'яза живота;
- 4) із захопленням м'язів передньої черевної стінки;
- 5) із захопленням парієтальної очеревини [3, 13].

Основні симптоми ЕПР – це наявність пухлиноподібного утворення у ділянці післяопераційного рубця (96%) та біль (87%) [11]. Циклічність симптомів, тобто збільшення в об'ємі утворення зі збільшенням інтенсивності больових відчуттів, під час менструації є специфічною ознакою ЕПР. Але ця за-

кономірність спостерігається у 40–80% випадків [3, 7]. Серед досить рідкісних проявів ЕПР описують зовнішні кровотечі з ендометріодних ектопій [3, 13].

Під час ультразвукографії ЕПР представлений у формі гіпо- та гіперехогенного утворення з нечіткими контурами і неоднорідною ехогенною структурою, розділеного перетинками з кістозним та солідним компонентом, дольчастої структури, наявністю гіперехогенної капсули різної товщини [3]. У літературі описано чотири ехографічних форми ЕПР: кістозна, полікістозна, змішана та солідна. Існує загальноприйнята думка, що виявлення різних форм ЕПР під час ультразвукографії може корелювати з менструальним циклом [3, 7].

Допплерографічні характеристики ЕПР включають значний кровотік над ділянкою утворення, а також наявність кровоносною судиною, що живить пухлину. Установлено, що наявність цих ознак залежить від розмірів утворення, спостерігається при діаметрі більше 3 см та не спостерігається при розмірах пухлини менше 1,5 см [3].

У літературі наводяться дані про використання КТ, СКТ та МРТ для діагностики ЕПР. Гетерогенність радіологічних ознак залежить від фази менструального циклу, від відношення стромального та грандулярного елементів, кількості крові, а також від вираженості запального процесу навколо ЕПР. Ці методи дослідження дозволяють визначити ступінь поширеності процесу, ступінь інвазії та об'єм хірургічного втручання при великих розмірах утворення [7].

За даними різних авторів, правильний передопераційний діагноз ендометріозу вдається встановити у 20–50% випадків [3, 11]. Основним методом встановлення заключного діагнозу ЕПР традиційно залишається морфологічний [7–12].

У літературі описані випадки малігнізації (неопластичної трансформації) у ділянці ЕПР з розвитком аденокарциноми, саркоми та цистаденокарциноми [2, 5].

Хірургічне лікування є методом вибору при ЕПР, оскільки використання гормональної терапії за даного виду ек-

трагенітального ендометріозу є неефективним [4, 11, 12]. Необхідно дотримуватися загальноприйнятих правил під час хірургічного втручання – це вирізання ЕПР з відступом не менше 0,5–1 см від видимих меж утворення зі збереженням його цілісності [6–12]. При видаленні ЕПР з інвазією в апо-невроз виконують його вирізання з відновленням цілісності шляхом накладання швів, а за наявності розмірів – пластична хірургія з відновленням цілісності тканин і використанням синтетичних матеріалів [6, 7, 12].

У літературі описано достатньо низький відсоток рецидивів ЕПР після хірургічного лікування [4, 12]. J.D. Horton та співавтори [11] у своєму дослідженні доповіли про результати хірургічного лікування 455 випадків ЕПР у період з 1951 до 2006 р. та встановили, що рецидиви захворювання після хірургічного лікування не перевищували 4,3% випадків. Неприятливими факторами виникнення рецидиву ЕПР після хірургічного лікування вважають розміри утворення більше 5 см («позитивний хірургічний край») видаленого утворення та глибоке розміщення у передній черевній стінці ендометріозу [7, 11].

Питання прогнозування можливого виникнення і профілактики ЕПР є недостатньо дослідженими у світовій літературі та потребують подальшого вивчення із використанням сучасних методів діагностики і лікування.

## ВИСНОВКИ

Отже, ендометріоз післяопераційного рубця (ЕПР) необхідно включати у перелік захворювань із проведенням диференціальної діагностики пухлиноподібних утворень передньої черевної стінки.

Наявність в анамнезі кесарева розтину, пальпація утворення у передній черевній стінці та циклічність болювих відчуттів, пов'язаних з менструальним циклом, є специфічними клінічними ознаками ЕПР. Незважаючи на це, сьогодні залишається багато невирішених питань етіології та профілактики виникнення ЕПР, що потребують додаткових досліджень.

## Postoperative scar endometriosis

**O.V. Golyanovskiy, I.V. Kluzko, I.A. Gubar, D.V. Kulchytskyi**

Postoperative scar endometriosis (PSE) is considered to be a rare form of extragenital endometriosis and some case reports or small case series are published in the literature. Most frequently PSE is diagnosed after cesarean sections although observations of the given pathology after transabdominal gynecological and surgical procedure are also described.

The authors present the case of preoperatively diagnosed and surgically treated PSE three years after cesarean section. The diagnosis was confirmed after morphological research of the removed macropreparation. There was no PSE recurrence in the long-term follow up period. We propose the literature review regarding the etiology, pathogenesis, particularities of the clinical signs, sensitivity and specificity of the radiological methods of diagnosis, as well as the principles of PSE surgical management.

**Key words:** extragenital endometriosis, endometriosis postoperative scar, cesarean section.

## Эндометриоз послеоперационного рубца

**О.В. Голяновский, И.В. Ключко, И.А. Губарь, Д.В. Кульчицкий**

Эндометриоз послеоперационного рубца (ЭПР) относят к редкостным формам экстрагенитального эндометриоза, а в медицинской литературе опубликованы отдельные клинические наблюдения или же незначительные серии случаев. Наиболее часто ЭПР диагностируют после кесарева сечения, но описаны случаи возникновения данной патологии после трансабдоминальных гинекологических и хирургических вмешательств.

В данной статье описан клинический случай предоперационной диагностики и хирургического лечения ЭПР через 5 лет после кесарева сечения. Диагноз был подтвержден после морфологического исследования удаленного макропрепарата. В отдаленный послеоперационный период рецидива ЭПР не наблюдалось. Также представлен короткий обзор литературы по вопросам этиологии, патогенеза, особенностей клинического течения, информативности радиологических методов диагностики, приведена информация касательно основных принципов хирургического лечения ЭПР.

**Ключевые слова:** экстрагенитальный эндометриоз, эндометриоз послеоперационного рубца, кесарево сечение.

## Сведения об авторах

**Голяновский Олег Владимирович** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика; 04107, г. Киев, ул. Баггоутовская, 1; тел.: (067) 741-77-68. E-mail: golyanovskiyoleg@yahoo.com;

**Ключко Иван Вячеславович** – Центральная районная больница, 07300, г. Вышгород, ул. Кургузова, 1; тел.: (045) 965-47-37, (067) 266-66-88. E-mail: klyuzko\_podol@ukr.net

**Губарь Ирина Анатольевна** – Центральная районная больница, 07300, г. Вышгород, ул. Кургузова, 1; тел.: (045) 965-47-37, (050) 344-56-35. E-mail: iryna.vetrova5@gmail.com

**Кульчицкий Дмитрий Викторович** – Центральная районная больница, 07300, г. Вышгород, ул. Кургузова, 1; тел.: (045) 965-47-37, (093) 149-13-54. E-mail: dr.kulchytskyi86@gmail.com



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Markham SM, Carpenter SE, Rock JA. Extrapelvic endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1989;16:193-219.
2. Attaran M, Falcone T, Goldberg J. Endometriosis still tough to diagnose and treat. *Cleve Clin J Med.* 2002;69:647.
3. Abdominal wall endometriosis in the cesarean section surgical scar: a potential diagnostic pitfall / L. Ozel [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* — 2012 Mar. — Vol. 38, N 3. — P. 526–30.
4. Bergqvist A. Different types of extragenital endometriosis: a review. *Gynecol Endocrinol.* 1993;7:207-221.
5. Firilas A, Soi A, Max M. Abdominal incision endometriomas. *Am Surg.* 1994;60:259-261.
6. Singh KK, Lessells AM, Adam DJ, Jordan C, Miles WF, Macintyre IM, Greig JD. Presentation of endometriosis to general surgeons: a 10-year experience. *Br J Surg.* 1995;82:1349-1351.
7. Wicherek L, Klimek M, Skret-  
Magierlo J, Czekierdowski A, Banas T, Popiela TJ, Kraczkowski J, Sikora J, Oplawski M, Nowak A, Skret A, Basta A. The obstetrical history in patients with Pfannenstiel scar endometriomas — an analysis of 81 patients. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;63:107-113.
8. Minaglia S, Mishell DR, Ballard CA. Incisional endometriomas after Cesarean section: a case series. *J Reprod Med.* 2007;52:630-634.
9. Ozel L, Sagiroglu J, Unal A, Unal E, Gunes P, Baskent E, Aka N, Titz MI, Tufekci EC. Abdominal wall endometriosis in the cesarean section surgical scar: a potential diagnostic pitfall. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38:526-530.
10. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med.* 1993;328:1759-1769.
11. Steck WD, Helwig EB. Cutaneous endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 1966;9:373-383.
12. Patterson GK, Winburn GB. Abdominal wall endometriomas: report of eight cases. *Am Surg.* 1999;65:36-39.
13. Kodandapani S, Pai MV, Mathew M. Umbilical laparoscopic scar endometriosis. *J Hum Reprod Sci.* 2011;4:150-152.
14. Kaunitz A, Di Sant'Agnese PA. Needle tract endometriosis: an unusual complication of amniocentesis. *Obstet Gynecol.* 1979;54:753-755.
15. Yackovich FH, Bender GN, Tsuchida AM. Case report: perianal episiotomy scar endometrioma imaged by CT and sector endoluminal ultrasound. *Clin Radiol.* 1994;49:578-579.
16. Abdominal wall endometriosis as rare differential diagnosis of a soft-tissue tumor / K. Cziupka [et al.] // *Zentralbl Chir.* — 2011 Aug. — Vol. 136, N 4. — P. 394–5.
17. Nirula R, Greaney GC. Incisional endometriosis: an underappreciated diagnosis in general surgery. *J Am Coll Surg.* 2000;190:404-407.
18. Hensen JH, Van Breda Vriesman AC, Puylaert JB. Abdominal wall endometriosis: clinical presentation and imaging features with emphasis on sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186:616-620.
19. Savelli L, Manuzzi L, Donato ND, Salfi N, Trivella G, Ceccaroni M, Seracchioli R. Endometriosis of the abdominal wall: ultrasonographic and doppler characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39:336-340.
20. Kinkel K, Frei KA, Balleyguier C, Chapron C. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. *Eur Radiol.* 2006;16:285-298.
21. Asch E, Levine D. Variations in appearance of endometriomas. *J Ultrasound Med.* 2007;26:993-1002.
22. Оперативная гинекология. Под ред. Краснополяского В.И., Буяновой С.Н., Щукиной Н.А., Попова А.А. М.: МЕДпресс-информ. 2013;127-141.

*Статья поступила в редакцию 17.12.2018*

# Порівняльна оцінка результативності різних схем застосування природних флавоноїдів Протефлазиду у терапії цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (CIN) легкого та помірного ступеня, асоційованих з генітальною папіломавірусною інфекцією

В.В. Камінський<sup>1,2</sup>, А.А. Суханова<sup>1,2</sup>, М.Н. Шалько<sup>1,2</sup>, В.В. Суменко<sup>1</sup>, Ю.В. Лавренюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини, м. Київ, Україна

У статті представлені результати оцінювання клінічної ефективності системного, місцевого та одночасного системного і місцевого використання прямих противірусних препаратів – природних флавоноїдів Протефлазиду, які чинять імунотропну дію і стимулюють апоптоз, під час лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (CIN) легкого та помірного ступеня, асоційованих з генітальною папіломавірусною інфекцією (ПВІ).

**Мета дослідження:** порівняння ефективності лікування CIN I–II, зумовленої вірусом папіломи людини (ВПЛ), при застосуванні препарату Протефлазид® у формі монотерапії системно, місцево та одночасно системно і місцево.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 90 жінок репродуктивного віку з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією шийки матки різного ступеня (CIN I–II), зумовленою ПВІ. Усі пацієнтки проходили обстеження та лікування у Київському міському центрі репродуктивної та перинатальної медицини (КМЦРПМ) і були розподілені на три групи.

До I групи увійшли 30 (33,33%) пацієнток, які отримували лікування препаратом Протефлазид® у крапельній формі за наступною схемою: по 15 крапель 2 рази на добу протягом 3 міс – безперервно.

До II групи було включено 30 (33,33%) жінок, які отримували місцево лікування з використанням супозиторіїв Протефлазид® за наступною схемою: по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 14 днів кожного місяця у міжменструальний проміжок; курс – 3 міс. Лікування розпочинали одразу після менструації. На момент менструації робили перерву у лікуванні.

До III групи увійшли 30 (33,3%) обстежуваних жінок, які отримували одночасно супозиторії препарату Протефлазид® – по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 14 днів; курс – 3 міс (щомісячно по 14 днів у міжменструальний проміжок), та крапельну форму препарату Протефлазид® за схемою: 15 крапель 2 рази на день протягом 3 міс – безперервно.

Ураховуючи, що процес проходження однієї інфікованої клітини від базального шару до поверхневого може тривати до 3 міс, ми обрали тривале лікування – тримісячний курс, щоб елімінувати вірус і попередити рецидив ПВІ.

**Результати.** Системне застосування препарату Протефлазид®, краплі (per os) при лікуванні неоплазії легкого та помірного ступенів приводить до покращання стану епітелію шийки матки у 60% випадків та ерадикації ВПЛ у 73,3% пацієнток.

Місцеве застосування препарату Протефлазид®, супозиторії при CIN I–II нормалізує цитологічну картину або приводить до переходу CIN II у CIN I у 63,3% жінок; ДНК ВПЛ після лікування не виявлено у 76,7% випадків.

Одночасне місцево та системне застосування препаратів Протефлазид®, супозиторії та Протефлазид®, краплі протягом 3 міс у терапії CIN I, CIN II, асоційованих з ПВІ, привело до регресії CIN I до норми та CIN II у CIN I у 83,3% хворих; ДНК ВПЛ після лікування не виявлено у 90,0% випадків.

**Заклучення.** Протефлазид® можна рекомендувати для впровадження в практику як безпечний та ефективний препарат для лікування хворих з CIN I та CIN II, зумовлених ПВІ, у формі монотерапії, особливо у схемі одночасного системного та місцевого застосування Протефлазид® (супозиторії + краплі), що забезпечує найвищу терапевтичну ефективність.

**Ключові слова:** дисплазія, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, папіломавірусна інфекція, противірусна терапія.

Рак шийки матки (РШМ) посідає сьоме місце серед найбільш поширених видів онкологічних захворювань серед жінок Європейського регіону. Його частка у структурі загальної онкологічної захворюваності становить близько 3,8% [14] і є другим найбільш поширеним видом раку серед жінок у світі [15]. Більшість випадків РШМ виявляють у менш розвинених регіонах – у країнах з низьким і середнім рівнем прибутків і рідше – у країнах з високим рівнем прибутків, де діють програми скринінгу [1, 14, 15, 16].

В Україні, за даними національного канцер-реєстру, РШМ посідає п'яте місце у структурі онкологічних захворювань серед жінок. На сьогодні в Україні реєструють 20 випадків захворювання РШМ на 100 000 жіночого населення [17].

Доведено, що РШМ протягом багатьох років передують передракові ураження – цервікальні інтраепітеліальні неоплазії (cervical intraepithelial neoplasia, – CIN).

CIN найчастіше локалізуються у зоні трансформації епітелію шийки матки і асоціюються з персистуючою інфекцією, спричиненою вірусом папіломи людини (ВПЛ).

Залежно від ступеня вираженості диспластичних змін в останні роки більшість онкологів-практиків використовують класифікацію неоплазій, запропоновану R.M. Richard (1968). Морфологічно розрізняють неоплазію легкого (CIN I), помірного (CIN II) і важкого (CIN III) ступеня.

CIN I характеризується поліморфізмом клітинних елементів з вираженою гіперхромією ядер і високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, причому все це спостерігається у поверхневій третині пласта багатошарового плоского епітелію [4, 5].

У разі CIN II процес прогресує, визначається клітинний атипізм і численні мітози вже у половині епітеліального пласта від базальної мембрани.

CIN III характеризується клітинним атипізмом у 2/3 товщини епітелію, на відміну від карциноми *in situ*, коли атипія наявна в усьому епітелії – від базального до поверхневого шару.

Диференціальна діагностика тяжкого ступеня дисплазії та інвазивного раку у цитологічному препараті часто буває утрудненою. Тому їх об'єднали у категорію «інтраепітеліальні ураження високого ступеня злоякісності» (HSIL (Bethesda System): High grade squamous intraepithelial lesion), яка включає помірну, тяжку дисплазію (CIN II, CIN III), рак *in situ*.

Щорічно у світі первинно діагностують більше 30 млн випадків дисплазії плоского епітелію шийки матки легкого ступеня, а дисплазії помірної та тяжкого ступенів – більше 10 млн випадків [8]. На жаль, в Україні реєстрація захворюваності на передрак шийки матки канцер-реєстром не проводиться, тому дані суперечливі, оскільки облік захворюваності здійснюється за даними робіт окремих авторів і становить від 18 до 43% патології шийки матки.

Інтраепітеліальні пошкодження шийки матки, по суті, є етапами цервікального канцерогенезу.

Існує дві концепції виникнення інвазивного РШМ на тлі персистенції ВПЛ:

Перша (класична) – відображає послідовну зміну CIN I, II, III на інвазивний рак (переважна більшість випадків);

Друга – визначає, що CIN II–III, які належать до HSIL-ураження, можуть виникати, минаючи CIN I [2–4].

Своєчасна діагностика і лікування CIN є профілактикою інвазивного РШМ.

Діагноз дисплазії епітелію шийки матки не означає 100% розвиток РШМ. Насправді більше 74% жінок з дисплазією помірної ступеня одужують протягом 5 років (Holowaty P. et al., 1999). Аналіз результатів диспластичних змін плоского епітелію шийки матки засвідчив, що при CIN I регресія спостерігається у 57%, персистенція – у 32%, прогресія – в 11%, розвиток інвазивного РШМ відбувається в 1% випадків. У той же час при CIN III регресія простежується у 32%, а малігнізація відбувається більш ніж у 12% випадків [10].

За даними інших досліджень, 91% дисплазій легкого ступеня, виявлених за ПАП-мазками, самостійно регресують протягом 36 міс, 3% переходять у тяжку ступінь дисплазії [11].

На сьогодні великою кількістю досліджень доведено, що дисплазії епітелію шийки матки, а також РШМ виникають на тлі наявності папіломавірусної інфекції (ПВІ).

Інфікованість ВПЛ – основний і ключовий фактор ризику розвитку РШМ. У 99,7% випадків РШМ в організмі жінки виявляють наявність того чи іншого серотипу ВПЛ [12]. Епітеліальні шари шкіри і слизових оболонок є клітинами-мішенями для даного вірусу. Кінцевим результатом трансформативної дії ВПЛ є цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN), прогресуючий розвиток якої і призводить до РШМ [6].

Окремі типи ВПЛ – високоонкогенні (ВО) – мають підвищену здатність трансформувати епітелій шийки матки з наступною малігнізацією.

На першому місці у світі 16-й тип – виявляють практично у 50% пацієнток з РШМ. На другому місці 18 тип – у 15% пацієнток з РШМ. На третьому – 31-й і 45-й типи – у сумі у 10% пацієнток з РШМ діагностують ці типи ВПЛ [12, 21, 22].

В Україні ВПЛ-16 також посідає перше місце у всіх регіонах незалежно від віку пацієнток. Епідеміологічною особливістю ВПЛ-інфекції в Україні є висока частота циркуляції ВПЛ 53, 31, 33, 68-го генотипів; 18-й генотип знаходиться тільки на 9-у місці. Ризик персистенції ВПЛ, прогресія дисплазії епітелію шийки матки зростає при одночасному виявленні декількох генотипів ВПЛ із високим вірусним навантаженням.

Етіологічним фактором розвитку CIN I і CIN II можуть бути як високо- так і низькоонкогенні генотипи ВПЛ [2, 23].

У вітчизняній та світовій літературі є багато відомостей стосовно того, що інфікування ВПЛ відбувається на рівні незрілих клітин епітелію шкіри та слизових оболонок (базальний шар). У міру просування до поверхні епітелію клітини диференціюються. Саме у диференційованих клітинах ВПЛ активно реплікується. Процес проходження однієї інфікованої клітини від базального шару до поверхневого може тривати до 3 міс (Stanley Margaret A., 2012). Цей факт зумовлює необхідність тривалої терапії ВПЛ, не менше 3 міс.

У подальшому при прогресуванні ПВІ важлива роль належить зниженню імунного захисту і порушенню процесів апоптозу.

Нездатність імунної системи впоратися з вірусом призводить до тривалої персистенції ВПЛ в епітелії шийки матки. ДНК вірусу інтегрується у ДНК епітеліальної клітини. Починається синтез так званих онкобілків Е6 і Е7. Онкобілки ВПЛ Е6, Е7 зв'язуються з клітинними білками – супресорами утворення злоякісних клітин (p53 і pRB). Блокується апоптоз (самознищення) інфікованої клітини; також блокується контроль проліферації. У результаті змінені клітини безконтрольно посилено діляться – формується клон пухлинних клітин.

Слід зазначити, що інфікування епітеліальних клітин ВПЛ є необхідним, але недостатнім фактором для розвитку раку. Для формування необоротної неоплазії необхідні також активна експресія генів Е6 і Е7, причому високоонкогенних типів ВПЛ; індукція метаболічних механізмів конверсії естрадіолу в 16-ОН; індукція множинних пошкоджень хромосомної ДНК в інфікованій клітині, яка завершує процес переродження [18].

На жаль, незалежно від існуючого рівня знань про передракові захворювання шийки матки, можливостей їхньої діагностики та лікування, на інвазивний РШМ захворюють понад 500 тис. жінок на рік у світі, а 274 тис. помирають від цього захворювання [9]. В Україні загальна кількість хворих, які перебувають на обліку з діагнозом РШМ, у 2016 р. становила 52 157 жінок; 1687 у 2015 р. померли від РШМ [17].

Така статистика зобов'язує лікарів удосконалити підходи до оптимізації менеджменту та лікування CIN, уникаючи гіпердіагностики та необґрунтованих інвазивних втручань у молодих жінок, які можуть завдати реалізації їхньої репродуктивної функції.

Деструктивне лікування, незважаючи на його доведену ефективність, є травматичним і може порушувати репродуктивні плани пацієнтки. А тривале динамічне спостереження і тактика невтручання небезпечні через ризик подальшого прогресування процесу. Тому пошук консервативного і безпечно-го способу лікування CIN I–II залишається актуальним.

На шляху вирішення даної проблеми перспективним напрямом лікування неоплазій класу CIN I–II, асоційованих з ВПЛ, є застосування препарату вітчизняного виробництва Протефлазид® (ТОВ «НВК «Екофарм»), який чинить пряму противірусну дію на ДНК вірусів, до яких належить ВПЛ. Діючою речовиною є флавоноїди *Herba Deschampsia caespitosa* L. та *Herba Calamagrostis epigeios* L., які інгібують полімерази (специфічні ферменти ВПЛ) у клітинах, що інфіковані вірусом. Пригнічення цих ферментів приводить до припинення реплікації ДНК вірусу, що унеможливує його розмноження.

Протефлазид® має специфічну пряму дію на ВПЛ. Це доведено у дослідженнях специфічної антивірусної активності препарату Протефлазид® стосовно ВПЛ в експерименті *in vitro*, проведених в Інституті епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В.Грошавського у 2010 р. під керівництвом д-ра мед. наук С.Л. Рибалко. Зниження інфекційного титру в експерименті *in vitro* становило більше 2 lg [20].

Отже, Протефлазид® діє на ПВІ, забезпечуючи її етіотропне лікування.

Співвідношення віку пацієнок та супутньої патології, n=90 (%)

| Вік               | Супутня гінекологічна патологія |                |           |              |                 |             |
|-------------------|---------------------------------|----------------|-----------|--------------|-----------------|-------------|
|                   | Дисменорея                      | Кісти яєчників | ПМЦ       | Безплідність | Лейоміома матки | Ендометріоз |
| 20–26 років       | 8 (21,6)                        | 4 (10,8)       | 14 (37,8) | -            | -               | 4 (10,8)    |
| 27–31 років       | 2 (6,3)                         | 7 (21,9)       | 2 (6,3)   | 6 (18,8)     | 2 (6,3)         | 4 (12,5)    |
| 32 і більше років | 1 (4,8)                         | 2 (9,5)        | 1 (4,8)   | 1 (4,8)      | 10 (47,6)       | 8 (38,1)    |

Протефлазид® також чинить імунотропну дію. Він індукує синтез ендogenous α- і γ-інтерферонів і, що важливо, до фізіологічно активного рівня без розвитку рефрактерності, внаслідок якої імунні клітини у відповідь на повторне (багаторазове) введення індуктора не здатні відповідати продукцією інтерферону. Рефрактерність призводить до відсутності першої ланки протівірусного захисту і, як наслідок, виникненню будь-яких інфекційних ускладнень. Отже, препарат можна застосовувати тривало (що важливо під час лікування ПВІ) без ризику виснаження імунної системи.

Крім індукції інтерферонів Протефлазид® нормалізує фактори місцевого імунітету: секреторний IgA, лізоцим, С3 компонент комплементу. Унаслідок цього відновлюється бар'єрна функція слизової оболонки піхви і шийки матки. Препарат також сприяє усуненню дисбіотичних порушень мікрофлори статевих шляхів, відновлює нормальний біотоп піхви, прискорює процеси регенерації епітелію слизової оболонки шийки матки. Це дуже важливий момент для лікування і профілактики рецидивів захворювання, оскільки для проникнення ВПЛ до базальних клітин, де відбувається інфікування, необхідно порушення цілісності епітелію, його бар'єрної функції.

Протефлазид® також забезпечує вплив на важливий механізм прогресування ПВІ – порушення процесу апоптозу. Препарат посилює дію апоптозіндукувальних речовин та активує каспазу 9, чим сприяє елімінації уражених вірусом клітин та первинній профілактиці виникнення хронічних захворювань на тлі латентних вірусних інфекцій.

Отже, наявність у Протефлазиду прямої протівірусної дії на ВПЛ, впливу на ключові механізми прогресування ПВІ, що призводять до пухлинної трансформації епітелію шийки матки (ЕШМ), можливість тривалого застосування без розвитку рефрактерності імунної системи дозволяють розглядати призначення Протефлазиду під час лікування пацієнок з легкими і помірними неоплазіями ЕШМ як етіопатогенетичне лікування ПВІ і вторинну профілактику РШМ.

Наразі Протефлазид® представлений двома лікарськими формами: краплі для перорального застосування та супозиторії для вагінального використання. Наявність двох форм дозволяє проводити лікування одночасно системно і місцево та підвищити ефективність терапії ПВІ.

**Мета дослідження:** порівняння ефективності лікування CIN I–II, зумовленої ВПЛ, при застосуванні препарату Протефлазид® у формі монотерапії системно, місцево та одночасно системно і місцево.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 90 жінок репродуктивного віку з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією шийки матки різного ступеня (CIN I–II), зумовленою ПВІ. Усі пацієнтки проходили обстеження та лікування у Київському міському центрі репродуктивної та перинатальної медицини (КМЦРПМ) і були розподілені на три групи.

До I групи увійшли 30 (33,33%) пацієнок, які отримували лікування препаратом Протефлазид® у крапельній формі за наступною схемою: по 15 крапель 2 рази на добу протягом 3 міс – безперервно.

До II групи було включено 30 (33,33%) жінок, які отримували місцево лікування з використанням супозиторіїв Протефлазид® за наступною схемою: по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 14 днів кожного місяця у міжменструальний проміжок; курс – 3 міс. Лікування розпочинали одразу після менструації. На момент менструації робили перерву у лікуванні.

До III групи увійшли 30 (33,3%) обстежуваних жінок, які отримували одночасно супозиторії препарату Протефлазид® – по 1 супозиторію 2 рази на добу протягом 14 днів; курс – 3 міс (щомісячно по 14 днів у міжменструальний проміжок), та одночасно призначали крапельну форму препарату Протефлазид® за схемою: 15 крапель 2 рази на день протягом 3 міс – безперервно.

Ураховуючи, що процес проходження однієї інфікованої клітини від базального шару до поверхневого може тривати до 3 міс, ми обрали тривале лікування – тримісячний курс, щоб еліминувати вірус і попередити рецидив ПВІ.

Обстеження пацієнок проводили відповідно до наказів МОЗ України; комплекс обстежень включав: вивчення анамнестичних даних, соціального статусу, загально-клінічне обстеження та рутинний гінекологічний огляд з одночасним забором матеріалу з екто- та ендocerвіксу для бактеріоскопічного та цитологічного дослідження ЕШМ (фарбування поліхромним методом за Папаніколау, а також монохромними методами за Папленгеймом та Гімзою). Було використано полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) для визначення ВПЛ, напівкількісне оцінювання ДНК ВПЛ, дослідження біоценозу піхви. Комплексна діагностика інфекцій піхви та шийки матки включала в себе два методи: бактеріоскопічний та бактеріологічний. З метою виявлення змін епітеліального покриву шийки матки застосовували просту та розширену кольпоскопію з використанням 3% розчину оцтової кислоти та розчину Люголя. Діагноз у всіх обстежуваних пацієнок був верифікований цитологічно. Пацієнткам проводили ультразвукове дослідження органів малого тазу для виявлення супутньої гінекологічної патології.

Критеріями виключення у даному дослідженні були наявність запальних процесів та порушення біоценозу піхви.

Ефективність та динаміку лікування оцінювали за станом ЕШМ, каналу шийки матки згідно з даними цитологічного дослідження, рівня вірусного навантаження ВПЛ, вираженості кольпоскопічних/кольпоцервікоскопічних ознак ВПЛ, ступеня вираженості диспластичних змін епітелію після закінчення курсу лікування за запропонованими схемами.

Безпеку препарату оцінювали на підставі даних моніторингу за станом пацієнок, частоти і характеру побічних реакцій, даних лабораторного обстеження, оцінки суб'єктивного стану хворих.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі жінки, включені у дослідження, були репрезентативними за віком, анамнезом, наявністю гінекологічною патологією. Середній вік пацієнок, що брали участь у дослідженні, становив: у I групі – 25±0,5 роки, у II групі – 26±0,5 року, у III групі – 25±0,5 року без видимих відмінностей у групах.

За результатами аналізу анамнестичних даних можна відзначити наступне: у віковій категорії пацієнок 20–26 років із супутньої гінекологічної патології були виявлені в основному

Порівняльна характеристика стану епітелію шийки матки за цитологічними даними (до та після лікування)

| Група     | Показник     |       |                 |       |                |      |
|-----------|--------------|-------|-----------------|-------|----------------|------|
|           | До лікування |       | Після лікування |       | Регрес у групі |      |
|           | п            | %     | п               | %     | п              | %    |
| I група   | 30           | 100,0 | 30              | 100,0 | 18             | 60,0 |
| Тип 1     | 0            | 0,0   | 12              | 40,0  |                |      |
| CIN I     | 18           | 60,0  | 12              | 40,0  | 12             | 66,7 |
| CIN II    | 12           | 40,0  | 6               | 20,0  | 6              | 50,0 |
| II група  | 30           | 100,0 | 30              | 100,0 | 19             | 63,3 |
| Тип 1     | 0            | 0,0   | 14              | 46,7  |                |      |
| CIN I     | 20           | 66,7  | 11              | 36,7  | 14             | 70,0 |
| CIN II    | 10           | 33,3  | 5               | 16,7  | 5              | 50,0 |
| III група | 30           | 100,0 | 30              | 100,0 | 25             | 83,3 |
| Тип 1     | 0            | 0,0   | 18              | 60,0  |                |      |
| CIN I     | 19           | 63,3  | 8               | 26,7  | 18             | 94,7 |
| CIN II    | 11           | 36,7  | 4               | 13,3  | 7              | 63,6 |

Таблиця 3

Порівняльна характеристика наявності ДНК ВПЛ в епітелії шийки матки за даними ПЛР (до та після лікування)

| Група     | Показник       |     |                 |      |                  |      |
|-----------|----------------|-----|-----------------|------|------------------|------|
|           | До лікування   |     | Після лікування |      |                  |      |
|           | ДНК ВПЛ наявна |     | ДНК ВПЛ наявна  |      | ДНК ВПЛ відсутня |      |
|           | п              | %   | п               | %    | п                | %    |
| I група   | 30             | 100 | 8               | 26,7 | 22               | 73,3 |
| CIN I     | 18             | 100 | 3               | 16,7 | 15               | 83,3 |
| CIN II    | 12             | 100 | 5               | 41,7 | 7                | 58,3 |
| II група  | 30             | 100 | 7               | 23,3 | 23               | 76,7 |
| CIN I     | 20             | 100 | 3               | 15,0 | 17               | 85,0 |
| CIN II    | 10             | 100 | 4               | 40,0 | 6                | 60,0 |
| III група | 30             | 100 | 3               | 10,0 | 27               | 90,0 |
| CIN I     | 19             | 100 | 1               | 5,3  | 18               | 94,7 |
| CIN II    | 11             | 100 | 2               | 18,2 | 9                | 81,8 |

дисгормональні порушення менструального циклу (ПМЦ) – ановуляція, гіперполіменорея, недостатність лютеїнової фази та дисменорея; 27–31 рік – кісти яєчників, безплідність, а у 32 роки і більше – ендометріоз, лейоміома матки (табл. 1). Згідно з даними про паритет пологів, важливо відзначити, що 85% пацієнток ще не народжували.

Основні скарги пацієнток у всіх вибірках мали подібний характер, а саме – періодичні «контактні» кровомазання зі статевих шляхів під час статевого акту чи під час забору матеріалу для цитологічного дослідження у гінеколога, відчуття дискомфорту у ділянці зовнішніх статевих органів.

Цитологічно у всіх пацієнток виявлено специфічні ознаки інфікування ВПЛ: візуалізація чіткої навколядерної зони некрозу (койлозона), наявні двоядерні койлоцити, слабкий дискаріоз та неспецифічні ознаки присутності ВПЛ – нерівномірне забарвлення цитоплазми, збільшення розмірів клітин плоского епітелію, у 57 (63,5%) з них встановлено наявність CIN легкого ступеня. У 33 (36,7%) обстежених пацієнток I, II та III груп цитологічно виявлено наявність CIN помірного ступеня.

Отримані дані цитологічного дослідження ЕШМ пацієнток до початку лікування представлені у табл. 2. Отже, CIN легкого ступеня було виявлено у 18 (60,0%) пацієнток I, у 20 (66,7%) жінок II та у 19 (63,3%) – III обстежуваних груп. CIN помірного ступеня було діагностовано у 12 (40,0%) жінок I, 10 (33,3%) пацієнток II та 11 (36,7%) – III обстежуваних груп.

Під час проведення простої та розширеної кольпоскопії у всіх пацієнток було виявлено дисплазію ЕШМ. Перева-

жали наступні кольпоскопічні дані: пунктація – 41 (45,6%) випадок, ацето-білий епітелій – 27 (30,0%), лейкоплакія – 4 (4,5%), мозаїка – 8 (8,9%).

Також, усім жінкам було проведено дослідження за допомогою ПЛР для визначення наявності та типу ВПЛ до лікування та через 2 міс після закінчення курсу терапії (табл. 3). До лікування всі пацієнтки були інфіковані ВПЛ. У жінок всіх груп було встановлено, що за наявності CIN I результат аналізу визначав інфікування одним типом ВПЛ високоонкогенного штаму, а за наявності CIN II – здебільшого діагностували поєднання кількох типів ВПЛ (високоонкогенного штаму з низькоонкогенними).

Системна монотерапія препаратом Протефлазід® (краплі – I група) сприяла нормалізації кольпоскопічної картини та переходу CIN I в тип I мазка за Папаніколау у 12 (66,7%) з 18 жінок, а регресії CIN II до CIN I – у 6 (50%) з 12 випадків (див. табл. 2). Слід зазначити, що найвищою ефективністю була у хворих з невеликою площею ураження шийки матки. У цілому регресія CIN у I групі відзначена у 18 (60%) пацієнток. При повторному виконанні ПЛР (див. табл. 3) ВПЛ не виявляли у 22 (73,3%) жінок I групи. Кращий показник елімінації вірусу у жінок з CIN I – у 15 (83,3%) випадках, а з CIN II – у 7 (58,3%) випадках.

У ході проведення дослідження було з'ясовано, що препарат Протефлазід®, супозиторії має дещо вищу ефективність порівняно з крапельною формою даного препарату для лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого та помірного ступенів на тлі ПВІ. Місцеве лікування препаратом Протефлазід® супозиторії (II група) у формі монотерапії

дозволило досягнути наступних результатів: відзначено регресію неоплазії у цілому у 19 (63,3%) жінок – регресія CIN II у CIN I – у 5 (50%) з 10 жінок і у 14 (70%) з 20 пацієнток зафіксовано перехід CIN I до нормальної цитологічної картини (див. табл. 2). При повторному проведенні ПЛР-дослідження у 17 (85%) жінок з CIN I ВПЛ не виявили, а з CIN II – у 6 (60%) жінок; у цілому у II групі елімінація ВПЛ відзначена у 23 (76,7%) пацієнток (див. табл. 3).

Дослідження виявило, що під час лікування CIN I–II препаратом Протефлазид® найвищою була ефективність терапії у III групі пацієнток, які отримували лікування препаратом Протефлазид®, супозиторії у поєднанні з одночасним вживанням препарату Протефлазид®, краплі (за схемою, яка описана вище). Нами спостерігалось поліпшення цитологічної (зменшення лейкоцитозу, койлоцитозу, дискаріоцитів) та кольпоскопічної картини перебігу CIN I–II. А саме, відмічено регресію неоплазії у 25 жінок (83,3%) III групи; перехід CIN II у CIN I у 7 пацієнток (63,6%) з 11 і нормалізацію цитологічної картини у 18 жінок (94,7%) з 19 з CIN I (див. табл. 2). При повторному ПЛР дослідженні у 27 жінок (90,0%) ВПЛ не виявлено: у 18 (94,7%) з CIN I і у 9 (81,8%) з CIN II (див. табл. 3).

Отже, одночасне застосування препарату Протефлазид®, краплі системно per os і Протефлазид®, супозиторії місцево сприяє зменшенню площі ураження і ступеня тяжкості процесу, що дозволяє у 90% пацієнток лікувати що патологію консервативно.

ВПЛ-інфікування починається з базального шару і поширюється до поверхні шийки матки, отже, вірус знаходиться у всіх шарах епітелію. Тому для гарантованої елімінації ВПЛ необхідно створити високі концентрації противірусного препарату у всіх шарах епітелію.

Препарат Протефлазид®, супозиторії, діючи місцево, забезпечує максимальні концентрації активної речовини у поверхневих шарах епітелію шийки матки, а Протефлазид®, краплі у максимальній кількості надходять у базальні шари епітелію з кровоносних судин підлеглих тканин.

Отже, одночасне системне і місцево застосування препарату Протефлазид® – це можливість подвійного прямого

впливу на вірус: системно і місцево, що підвищує ефективність противірусної терапії.

У процесі лікування серйозних неочікуваних побічних реакцій не відзначали, лабораторні показники не зазнали негативних змін, що дозволило розцінити переносимість лікування як позитивну.

## ВИСНОВКИ

1. Лікування препаратом Протефлазид® CIN I, CIN II, асоційованих з ПВІ, є етіологічно і патогенетично обґрунтованим, урахувавши його пряму противірусну дію на ВПЛ і механізми впливу на трансформацію клітин, уражених вірусом.

2. Системне застосування препарату Протефлазид®, краплі (per os) при лікуванні неоплазії легкого та помірного ступенів приводить до покращання стану епітелію шийки матки у 60% випадків та ерадикації ВПЛ у 73,3% пацієнток.

3. Місцеве застосування препарату Протефлазид®, супозиторії при CIN I–II нормалізує цитологічну картину або приводить до переходу CIN II у CIN I у 63,3% жінок; ДНК ВПЛ після лікування не виявлено у 76,7% випадків.

4. Одночасне місцево та системне застосування препаратів Протефлазид®, супозиторії та Протефлазид®, краплі протягом 3 міс у терапії CIN I, CIN II, асоційованих з ПВІ, приводить до регресії CIN I до норми та CIN II у CIN I у 83,3% хворих; ДНК ВПЛ після лікування не виявлено у 90,0% випадків. Отже, дана схема забезпечує найвищу терапевтичну ефективність.

5. Протефлазид® можна рекомендувати для впровадження в практику як безпечний та ефективний препарат для лікування хворих з CIN I та CIN II, зумовлених ПВІ, у формі монотерапії, особливо у схемі одночасного системного та місцевого застосування Протефлазид® (супозиторії + краплі), що забезпечує найвищу терапевтичну ефективність.

6. Представлена схема одночасного застосування препаратів Протефлазиду є перспективною у лікуванні CIN I–II у жінок репродуктивного віку, оскільки дозволяє виключити пошкодження шийки матки, ранні та пізні ускладнення після використання деструктивних методів лікування і зберегти репродуктивну функцію жінок.

## Сравнительная оценка результативности различных схем применения природных флавоноидов Протефлазида в терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) легкой и умеренной степени, ассоциированных с генитальной папилломавирусной инфекцией

**В.В. Каминский, А.А. Суханова, М.Н. Шалько, В.В. Суменко, Ю.В. Лавренко**

В статье представлены результаты оценки клинической эффективности системного, местного и одновременного системного и местного использования прямых противовирусных препаратов – природных флавоноидов Протефлазида, которые обладают иммуотропным действием и стимулируют апоптоз, при лечении цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) легкой и умеренной степени, обусловленных генитальной папилломавирусной инфекцией (ПВИ).

**Цель исследования:** сравнение эффективности лечения CIN I–II, обусловленной вирусом папилломы человека (ВПЧ), при применении препарата Протефлазид® в форме монотерапии системно, местно и одновременно системно и местно.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 90 женщин репродуктивного возраста с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки различной степени (CIN I–II), обусловленной ПВИ. Все пациентки проходили обследование и лечение в Киевском городском центре репродуктивной и перинатальной медицины (КМЦРПМ) и были распределены на три группы.

В I группу вошли 30 (33,33%) пациенток, получавших лечение препаратом Протефлазид® в форме капель по следующей схеме: по 15 капель 2 раза в сутки в течение 3 мес – без перерывов.

Во II группу вошли 30 (33,33%) женщины, получавших местное лечение с использованием супозиториев Протефлазид® по следующей схеме: по 1 супозиторию 2 раза в сутки в течение 14 дней каждого месяца в межмен-

струальный промежуток; курс – 3 мес. Лечение начинали сразу после менструации. На момент менструации делали перерыв в лечении.

В III группу вошли 30 (33,33%) обследуемых женщин, получавших одновременно супозитории препарата Протефлазид® – по 1 супозиторию 2 раза в сутки в течение 14 дней; курс – 3 мес (ежемесячно по 14 дней в межменструальный промежуток), и одновременно назначали капельную форму препарата Протефлазид® по схеме: 15 капель 2 раза в день в течение 3 мес – без перерыва.

Учитывая, что процесс прохождения одной инфицированной клетки от базального слоя к поверхностному может длиться до 3 мес, мы выбрали длительное лечение – трехмесячный курс, чтобы элиминировать вирус и предупредить рецидив ПВИ.

**Результаты.** Системное применение препарата Протефлазид®, капли (per os) при лечении неоплазии легкой и средней степени приводит к улучшению состояния эпителия шейки матки в 60% случаев и эрадикации ВПЧ у 73,3% пациенток.

Местное применение препарата Протефлазид®, супозитории при CIN I–II нормализует цитологическую картину или приводит к переходу CIN II в CIN I у 63,3% женщин; ДНК ВПЧ после лечения не обнаруживается в 76,7% случаев.

Одновременное местное и системное применение препаратов Протефлазид®, супозитории и Протефлазид®, капли в течение 3 мес в терапии CIN I, CIN II, ассоциированных с ПВИ, приводит к регрессии CIN I до нормы и CIN I у CIN I у 83,3% больных; ДНК ВПЧ после лечения не обнаруживается в 90,0% случаев.

**Заключение.** Протефлазид® можно рекомендовать для внедрения в практику как безопасный и эффективный препарат для лечения больных с CIN I и CIN II, обусловленных ПВИ, в форме монотерапии, особенно в схеме одновременного системного и местного применения Протефлазид® (супозитории + капли), что обеспечит высокую терапевтическую эффективность.

**Ключевые слова:** дисплазия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, папилломавирусная инфекция, противовирусная терапия.

# ПРОТЕФЛАЗІД®

## ЕТІОТРОПНА ТЕРАПІЯ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ



### Рекомендоване одночасне застосування Протефлазід® краплі та Протефлазід® супозиторії\*



- ✓ папіломавірусна інфекція
- ✓ генітальний герпес
- ✓ інфекції змішаної етіології

#### Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® краплі

**Склад:** 1 мл крапель містить 1 мл рідинного екстракту Протефлазид (містить флавоноїди не менше 0,32 мг/мл у перерахунку на рутин, вміст карбонових кислот не менше 0,30 мг/мл у перерахунку на ібичову кислоту) із трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia cespitosa* L.) та трави Віянка наземного (*Herba Calamagrostis epriophora* L.) (1:1). Розчинник екстракції: етанол 96%. **Показання.** Лікування захворювань та профілактика рецидивів, спричинених вірусами простого герпесу (*Herpes simplex*) 1-го та 2-го типів; вірусами оперзівального герпесу та вітряної віспи (*Herpes Zoster*, 3-й тип); вірусами герпесу 4-го типу (вірус Епштейна-Барра), гострої та хронічної активної форми вірусами герпесу 5-го типу (цитомегаловірус). Лікування та профілактика грипу та інших ГРВІ, в тому числі пандемічних штамів грипу. У складі комплексного лікування гепатитів В та С; вірусних, бактеріальних, грибкових інфекцій, їх асоціацій (кламідії, мікоплазми, уреаплазми тощо); ВІЛ-інфекції та СНІДу. Етіотропна терапія легких та середніх форм дисплазії шийки матки (CIN1 та CIN2), спричиненої папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штамми. У складі комплексної терапії інших форм захворювань, викликаних папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штамми. **Протиположення.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виражена шлуночкова або дванадцятипалої кишки. **Спосіб застосування та дози.** Схеми прийому препарату Протефлазид®, краплі, в залежності від віку: від народження до 1 року 1 крапля на добу; 1 – 2 роки 1 крапля 2 рази на добу; 2 – 4 роки 2 краплі 2 рази на добу; 4 – 6 років 4 краплі 2 рази на добу; 6 – 9 років 9 крапель 2 рази на добу; 9 – 12 років 10 крапель 2 рази на добу; діти віком від 12 років та дорослі 12-15 крапель 2 рази на добу. Приवालне застосування препарату Протефлазид® залежить від показань та перебігу. **Побічні реакції.** У осіб із підвищеною чутливістю, можуть мати місце реакції гіперчутливості. Рідко – еритематозні висипання, свербіж. Спостерігаються поодинокі випадки шлуночково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея. У пацієнтів з хронічним гастроудоденітом можливе загострення гастроудоденіту, виникнення гастроерофазеального рефлюксу. У поодиноких випадках можливий головний біль, загальна слабкість, транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3-10-й день терапії препаратом та ін. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «НВК «Екофарм», ПРАТ «Біоліт», ТОВ «Терофарм», ПРАТ «Фітофарм», ПАТ «Фармак. **Заявки.** ТОВ «НВК «Екофарм».

#### \* Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® супозиторії

**Склад:** діюча речовина: 1 супозиторій містить флавоноїди Протефлазид, одержані із суміші (1:1) трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia cespitosa* L.) та трави Віянка наземного (*Herba Calamagrostis epriophora* L.), не менше 1,8 мг; допоміжні речовини: бутілгідроксіаніол (Е 320), поліетиленгліколь-400, поліетиленгліколь-1500, поліетиленгліколь-4000, до оцержання маси 3 г. **Показання.** Лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених вірусами простого герпесу (*Herpes simplex*) 1-го та 2-го типів, цитомегаловірусами та вірусами Епштейна-Барра; вірусами папіломи людини (ВПЛ), включаючи онкогенні штамми. У складі комплексного лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених збудниками запальних захворювань змішаної етіології (віруси, бактерії, патогенні грибки, хламідії, мікоплазми, уреаплазми). **Протиположення.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Супозиторії застосовувати вагінально. Для лікування генітальних захворювань, спричинених вірусами герпесу 1-го та 2-го типів, застосовувати по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом 7-10 днів і більше до зникнення симптомів захворювання. Для лікування рецидивуючої герпетичної інфекції, у тому числі при наявності цитомегаловірусної інфекції та інфекції Епштейна-Барра – по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом 10 днів протягом 3 місяців (щомісячно по 10 днів). У разі наявності папіломавірусної інфекції та/або герпетичних інфекцій у поєднанні з бактеріальними, грибковими інфекціями застосовувати по 1 супозиторію 2 рази на добу щомісячно по 14 днів протягом 3 місяців. **Особливості застосування.** Етіотропну терапію захворювань, зазначених у розділі «Показання», крім місцевої терапії препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії), необхідно доповнити пероральним застосуванням препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) за схемою та у дозах, вказаних у відповідній інструкції. **Побічні реакції.** Можливий незначний місцевий свербіж або печія слизової оболонки, які зникають самостійно та не потребують відміни препарату. Можливі реакції гіперчутливості, алергичні реакції. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «НВК «Екофарм», ТОВ «Фармес Груп». **Заявки.** ТОВ «НВК «Екофарм».

Листопад 2017. Детальніша інформація – в інструкції для медичного застосування Протефлазид® краплі та Протефлазид® супозиторії. Ця інформація є оригінальною, конфіденційною, захищеною авторським правом. Репродукція повністю або частково заборонена. Додаток до № 1/2017, 2017.



ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм».

Україна, 03045, м. Київ, вул. Набережно-Корчутваська, 136-Б  
Тел/факс: (044) 594-05-96 office@ecopharm.ua www.ecopharm.ua

www.proteflazid.com.ua



## Comparative evaluation of drug use effectiveness in the therapy of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) of mild to moderate degrees associated with genital papillomavirus infection

V.V. Kaminskiy, A.A. Sukhanova, M.N. Shalko, V.V. Sumenko, Y.V. Lavrenjuk

The results of the evaluation of clinical efficacy include the use of combination therapy with a herbal preparation of direct antiviral and immunomodulatory in the form of suppositories and drops for oral use in the treatment of mild and moderate degrees of cervical intraepithelial neoplasia, which in turn are due to genital papillomaviral infection.

**The objective:** to compare the effectiveness of treatment with CIN I – II, caused by the human papillomavirus (HPV), when Proteflazid® is used in the form of monotherapy systemically, locally and simultaneously systemically and locally.

**Materials and methods.** The study involved 90 women of reproductive age with cervical intraepithelial neoplasia of the cervix of varying degrees (CIN I – II), due to PVI. All patients underwent examination and treatment at the Kiev City Center for Reproductive and Perinatal Medicine (CMRCC) and were divided into three groups.

Group I included 30 (33.33%) patients treated with Proteflazid® in the form of drops according to the following scheme: 15 drops 2 times a day for 3 months – without interruption.

Group II included 30 (33.33%) women who received topical treatment with the use of Proteflazid® suppositories according to the following scheme: 1 suppository 2 times a day for 14 days of each month during the intermenstrual period; course – 3 months. Treatment was started immediately after menstruation. At the time of menstruation did a break in treatment.

Group III consisted of 30 (33.3%) surveyed women who received both suppositories of Proteflazid® – 1 suppository twice a day for 14 days; course – 3 months (monthly for 14 days per intermenstrual period), and at the same time prescribed a drop form of the drug Proteflazid® according to the scheme: 15 drops 2 times a day for 3 months – without a break.

Considering that the process of passing one infected cell from the basal layer to the superficial can last up to 3 months, we chose a long-term treatment – a three-month course in order to eliminate the virus and prevent the recurrence of PVI.

**Results.** Systemic use of the drug Proteflazid® drops (per os) in the treatment of mild to moderate neoplasia leads to improvement of the cervical epithelium in 60% of cases and eradication of HPV in 73.3% of patients.

Local application of the drug Proteflazid® suppositories with CIN I – II normalizes the cytological picture or leads to the transition of CIN II to CIN I in 63.3% of women; HPV DNA after treatment was not detected in 76.7% of cases.

Simultaneous local and systemic use of Proteflazid® suppositories and Proteflazid® drops for 3 months in the treatment of CIN I, CIN II, associated with PVI, led to regression of CIN I to normal and CIN I in CIN I in 83.3% of patients; HPV DNA after treatment was not detected in 90.0% of cases.

**Conclusion.** Proteflazid® can be recommended for use in practice as a safe and effective drug for treating patients with CIN I and CIN II due to PVI in the form of monotherapy, especially in the simultaneous systemic and local application of Proteflazid® (suppositories + drops), which will provide a high therapeutic efficiency.

**Key words:** dysplasia, cervical intraepithelial neoplasia, papillomavirus infection, immunomodulatory therapy, antiviral therapy.

### Сведения об авторах

**Каминский Вячеслав Владимирович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 411-92-33

**Суханова Аурика Альбертовна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Шалько Мирослава Назаровна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Суменко Владимир Васильевич** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Лавренко Юлия Васильевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. / Global cancer statistics. // *CA Cancer J Clin.* 2011 Mar-Apr; 61 (2) : 69–90.
- McCredie M.R., Sharples K.J., Paul C. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008; 9 : 425–34.
- Schiffman M., Castle P.E., Jeronimo J., Rodriguez A.C. and Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007; 370 : 890–907.
- Snijders P.J., Steenbergen R.D., Heide-man D.A., and Meijer C.J. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J. Pathol.* 2006; 208 : 152–64.
- Патологія шийки і тіла матки: керівництво для лікарів / Під ред. Коханевич Є.В. – Ніжин: Гідромакс, 2009. – 350 с.
- Папіломавірусна інфекція: актуальна проблема сучасної гінекології / Л.І. Воробйова // *Здоров'я жінчини.* – 2015. – № 3 (99). – С. 21–24.
- Ефективність застосування та переносимість імуномодуляторів у жінок із папіломавірусною інфекцією, поєдна-
- ною з передплухлинними процесами шийки матки та уrogenітальною мікст-інфекцією / Л.В. Суслікова, О.М. Борис, В.В. Суменко, А.В. Каминський, А.В. Сербенюк // *Здоров'я жінчини.* – 2009. – № 4 (40). – С. 140–146.
- Кисельова В.І., Крикунова Л.І., Любина Л.В. Інфікування вірусом папіломи людини і прогноз РШМ // *Питання онкології.* – 2010. – № 2. – С. 185–187.
- Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial / Ronco G., Cuzick J., Pierotti P. [et al.] // *BMJ.* – 2007. – Vol. 335 (7609). – P. 28–38.
- Oster A.G. Natural history of CIN: a critical review // *In. J. Gynecol. Pathol.* – 1993. – Vol. 12. – P. 186–192.
- Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Chapter 5. / Moscicki A.B., Schiffman M., Kjaer S., Villa L.L. // *Vaccine.* – 2006. – Vol. 24, suppl. 3. – P. S42–51.
- Минкина Г.Н., Манухин І.Б., Франк Г.А. Передрак шийки матки – М.: Аерографмедіа, 2001. – 112 с.
- Chabner B.A., Lynch T.J., Longo D.L. Harrison's Manual of Oncology. – New York: McGraw-Hill Medical, 2011. – 656 p.
- Питання і теми охорони здоров'я. Рак шийки матки [Електронний ресурс] / Всесвітня організація охорони здоров'я – Режим доступу: <http://www.euro.who.int/ru/healthtopics/noncommunicablediseases/cancer/news/news/2012/2/early-detection-of-common-cancers/cervical-cancer>
- Інформаційний бюлетень № 380, березень 2015 г. [Електронний ресурс] / Всесвітня організація охорони здоров'я – Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/ru/>
- Інформаційна записка ВООЗ. Комплексна профілактика раку шийки матки та боротьба з ним – здоров'я майбутнього для дівчаток і жінок / Всесвітня організація охорони здоров'я – L'IV Com Sàrl, Villarsous-Yens, Switzerland, 2013. – 13 с.
- Рак в Україні 2015–2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: Бюл. Нац. канцер-реєстру України. – Київ, 2017. – № 18. – 127 с.
- Манжура Е.П. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN). Современные подходы к диагностике, лечению и реабилитации // *Здоровье женщины.* – 2016. – № 5 (111). – С. 19–25.
- Кишакевич І.Т. Сучасні аспекти лікування доброякісних процесів шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією / І.Т. Кишакевич // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 2004. – № 2. – С. 116–118.
- Моделирование папилломавирусной инфекции in vitro и изучение влияния протефлазида на репродукцию вируса папилломы / С.Л. Рыбалко, Ю.И. Порва, Д.Б. Старосила, С.Т. Дядюк, А.В. Руденко // *Материалы симпозиума (7–9 июня 2011 г.).* – СПб., 2011. – С. 29–31.
- Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. – М., 2008. – С. 14.
- Кутушева Г.Ф. и соавт. Практическая онкология – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 63.
- Суханова А.А. Особенности ВПЧ-инфекции у женщин Украины / А.А. Суханова, Г.И. Сиротинская, Е.И. Соколова // *Акушерство. Гинекология. Генетика.* – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 12–22.

Статья поступила в редакцию 18.02.2019



# Обґрунтування застосування Дораміцину для ерадикації мікрофлори, асоційованої з бактеріальним вагінозом

П.В. Федорич<sup>1</sup>, Г.І. Мавров<sup>2</sup>, Вл.В. Подольський<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Українська військово-медична академія, м. Київ

<sup>2</sup>ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків

<sup>3</sup> ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової», м. Київ

**Мета дослідження:** обґрунтування використання антибактеріального препарату Дораміцин (спіраміцин) під час лікування бактеріального вагінозу (БВ) з урахуванням чутливості до нього окремих складових даного поліетиологічного захворювання.

**Матеріали та методи.** За допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі на ампліфікаторі ДТ-96 з використанням набору реагентів Фемофлор-16 обстежено 71 пацієнта з хронічним запаленням сечостатевої системи, у яких знайдені мікроорганізми, що асоційовані з БВ. Проаналізовано чутливість до Дораміцину виявленої мікрофлори.

**Результати.** Показана наявність чутливості до Дораміцину переважної більшості мікроорганізмів та/або груп мікроорганізмів (чутливість до частини складових групи), асоційованих з БВ, які можна виявляти за допомогою набору реагентів Фемофлор-16.

**Заключення.** Дораміцин доцільно використовувати як препарат вибору для комплексного лікування бактеріального вагінозу жінок, а також анаеробних та мікроаерофільних дисбіозів сечостатевої системи чоловіків. Головними додатковими перевагами Дораміцину є можливість призначення препарату під час вагітності, а також можливість одночасної ерадикації як певних збудників бактеріального вагінозу, так і *Chlamydia trachomatis* та *Ureaplasma urealyticum* – найпоширеніших збудників запалень сечостатевої системи на сьогодні.

**Ключові слова:** Дораміцин, спіраміцин, бактеріальний вагіноз, лікування, набір реагентів Фемофлор-16.

Захворювання сечостатевої системи, що зумовлені патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами, які призводять до дисбіозу сечостатевої системи, продовжують залишатися нагальною проблемою сучасних дерматовенерології, гінекології та урології. Значною мірою це пов'язано з певними труднощами діагностики дисбіозів сечостатевої системи, їхньою резистентністю до лікування, що проводиться, надзвичайно високою поширеністю та можливим розвитком тяжких ускладнень, особливо тих, що впливають на репродуктивну функцію людини [1].

Серед інфекційних захворювань сечостатевої системи у жінок, зумовлених дисбіозом сечостатевої системи, найбільш поширеним сьогодні є бактеріальний вагіноз (БВ) [8]. БВ – інфекційний незапальний синдром, що пов'язаний з дисбіозом біотопа піхви, для якого притаманними є підвищення концентрації анаеробних (облігатних та факультативних) мікроорганізмів та значне зниження (відсутність) молочнокислих бактерій. Серед мікробних агентів, які відіграють роль у розвитку даної патології, виділяють: *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Atopobium vaginae*, *Bacteroides*,

*Prevotella*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Enterococcus*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Dialister*, *Lachnobacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Megasphaera*, *Mobiluncus*, *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Veillonella*, *Candida spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* та ін. [9, 15, 21, 22, 23, 24].

Сьогодні БВ – найбільш поширена патологія сечостатевої системи жінок репродуктивного віку. За даними літератури, в Україні на БВ хворіє від 21 до 33% жінок [5]. Приблизно у 5% випадків захворювання може перебігати абсолютно безсимптомно [4]. На сьогодні частота виявлення цього синдрому залежить насамперед від соціальної приналежності та країни проживання групи обстежуваних жінок [1], а ефективне лікування БВ часто залишається для лікаря terra incognita [13]. Останнім часом, після впровадження діагностичних тест-систем, що дозволяють виявляти анаеробну та мікроаерогенну мікрофлору за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), стало відомо, що мікроорганізми, які асоційовані з БВ, можуть спричиняти порушення балансу мікробіоти сечостатевої системи не тільки у жінок, а й у чоловіків [17, 20]. Подібні стани можна у певному сенсі трактувати як патологічний дисбактеріоз, а можливо, й у ширшому сенсі – як дисбіоз, що здатний передаватися статевим шляхом [26].

Як відомо з літературних джерел, на розвиток та перебіг БВ можуть впливати такі чинники, як:

- вживання антибіотиків,
- тривале використання внутрішньоматкових контрацептивів,
- перенесені раніше або супутні запальні захворювання сечостатевої системи,
- зміни гормонального статусу, що супроводжуються порушеннями менструального циклу (переважно за типом олігоменореї або аменореї),
- зміна стану загального або місцевого імунітету,
- вплив малих доз іонізуючого опромінення,
- тютюнопаління,
- стресові впливи,
- часті спринцювання піхви,
- використання статевих іграшок,
- певні особливості статевої поведінки та ін. [6, 17, 22].

Проблема БВ пов'язана не тільки з істотним поширенням даної патології, а і з високою частотою виникнення її ускладнень [6]. Зниження колонізаційної резистентності мікрофлори піхви створює умови для висхідного інфікування слизової оболонки матки та маткових труб і спричинює розвиток запальних захворювань органів малого таза. Ускладнення, що пов'язані з БВ, включають насамперед хронічні запальні процеси внутрішніх статевих органів, розвиток спайкових процесів у малому тазі, безплідність, мимовільне переривання вагітності на різних її термінах. Установлено також зв'язок БВ з неопластичними процесами шийки матки [9].

Класичними методами лабораторного обстеження під час встановлення діагнозу БВ є культуральне дослідження ма-

теріалу, узятого із задньобокового склепіння піхви, і мікроскопічне дослідження відповідних мазків [10]. Однак під час дослідження за допомогою оптичної мікроскопії дуже складно провести видову ідентифікацію мікроорганізмів. А у разі культурального дослідження можна виділити не більше 15% мікроорганізмів із числа тих, що дійсно присутні у піхві, за наявності виділень, оскільки анаеробна та мікроаерофільна мікрофлора не може розвинути в аеробних умовах, яких дотримуються при виконанні бактеріальних посівів у рутинній практиці [1].

Разом з тим для успішного лікування БВ доцільно робити індивідуальну етіологічну діагностику складових цього захворювання з метою виявлення саме тих його чинників, які мають підлягати медикаментозній корекції. Причому важливо, щоб відповідна діагностика була не тільки якісною, але і кількісною, оскільки визначити, які саме складові цієї поліетіологічної патології є збудниками захворювання і підлягають корекції, можна лише за їхнім співвідношенням до показника загальної бактеріальної маси у зразку, що досліджується [11]. Методика генодіагностики, а саме – ПЛР у режимі реального часу (ПЛР-РЧ) за допомогою набору реагентів Фемофлор-16 (НПО ДНК-технологія, РФ), дозволяє розв'язати проблему швидкого і якісного виявлення найбільш клінічно значущих представників як аеробної, так і анаеробної мікрофлори, асоційованої з БВ [16]. Отже, точна якісна і кількісна детекція складових анаеробного та мікроаерофільного дисбіозу сечостатевої системи дозволяє у кожному окремому випадку призначати адекватне індивідуалізоване етіотропне лікування хворим на БВ жінкам [19].

Оскільки БВ є поліетіологічним захворюванням, специфічну його терапію доцільно проводити раціонально, тобто намагатись досягти найбільшого результату при використанні якнайменшої кількості найменувань антибактеріальних препаратів (АБП). Зазвичай для визначення чутливості мікрофлори до АБП у лабораторних умовах використовують результати її контакту з дисками, що просякнуті антибіотиками, при бактеріальних посівах [1]. Під час роботи з анаеробною та мікроаерофільною мікрофлорою отримати подібні дані складно, оскільки для цього виду лабораторного дослідження необхідні анаеробні умови, створення яких потребує значних додаткових витрат на спеціальне обладнання. Тому під час вибору АБП для лікування БВ, що асоційований з анаеробною та мікроаерофільною мікрофлорою, часто використовують емпіричні дані щодо чутливості того чи іншого мікроорганізму, які отримані з фармакологічних довідників та іншої спеціальної літератури.

Нашу увагу привернула проблема збільшення резистентності під час лікування БВ за допомогою найбільш вживаних на сьогодні для цього препаратів, які переважно належать до груп нітроїмідазолів та фторхінолонів [12]. Отже, існує необхідність аналізу можливості використання АБП інших груп, зокрема групи макролідів, а саме – спіраміцину, для лікування БВ з урахуванням чутливості до нього окремих складових цього поліетіологічного захворювання.

Спіраміцин – це антибіотик групи макролідів, який чинить бактерицидну дію. Чутливість до спіраміцину має багато мікроорганізмів. А саме:

- грамозитивні аероби: *Bacillus cereus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococci*, *Rhodococcus equi*, *Staphylococcus*, метицилінчутливі;
- грамнегативні аероби: *Bordetella pertussis*, *Branhamella atarrhalsis*, *Campylobacter*, *Legionella*, *Moraxella*;
- анаероби: *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Propionibacterium acnes*;
- а також *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia*, *Coxiella*, лептоспіри, *Mycoplasma pneumoniae*, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*.

Помірно чутливими до спіраміцину є *Neisseria gonorrhoeae*, *Clostridium perfringens*, *Ureaplasma urealyticum* [14].

Отже, за даними літератури, з мікрофлори, яка є асоційованою з БВ, до спіраміцину мають чутливість наступні мікроорганізми: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Mobiluncus*, *Ureaplasma urealyticum*, *Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp* [3].

Дораміцин є брендовою назвою АБП спіраміцин, виробництво WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S., Turkey. Якість виробництва цього препарату є підтвердженою сертифікатом GMP. Рекомендовані дози Дораміцину для дорослих становлять по 6 000 000 – 9 000 000 МО (2–3 таблетки на добу за 2–3 вживання). Тривалість лікування визначають залежно від клінічної ситуації (у середньому до 10 днів). Абсорбція спіраміцину є швидкою, проте неповною, і не залежить від споживання їжі. Після перорального вживання 6 000 000 МО спіраміцину максимальна концентрація у плазмі становить 3,3 мкг/мл. Період напіввиведення з плазми становить близько 8 год. Спіраміцин не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, однак він потрапляє у грудне молоко [3].

У разі необхідності Дораміцин можна призначати вагітним. Відомо, що дотепер не було виявлено ніяких тератогенних чи фетотоксичних ефектів при широкому застосуванні препарату у вагітних. Саме ця властивість препарату дає йому можливість посісти особливе місце серед інших засобів, які використовуються для лікування БВ. А чутливість до нього з боку *Chlamydia trachomatis* та *Ureaplasma urealyticum* – одних з найпоширеніших збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом (ПСПШ), на сьогодні [25] дозволяє значно покращити комплаєнс під час лікування відповідних запальних захворювань сечостатевого тракту у поєднанні з БВ. Відомо, що високі концентрації Дораміцину виявляють у передміхуровій залозі, органах і тканинах малого таза (маткових трубах, яєчниках, міометрії), слизових оболонках статевих органів [3]. Разом з тим цей препарат має додаткові протизапальний, антиоксидантний та імуномодулювальний ефекти, а також він практично не має негативного впливу на мікрофлору кишечника, тобто не зумовлює дисбактеріоз [14].

Важливим є також і той факт, що досі не спостерігалось жодного впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Однак відомо, що після застосування його у високих дозах можуть виникнути деякі диспептичні симптоми, а в разі одночасного вживання з деякими кардіологічними або психотропними препаратами існує невелика імовірність виникнення побічних ефектів з боку відповідних систем [2].

**Мета дослідження:** обґрунтування використання антибактеріального препарату Дораміцин під час лікування БВ з урахуванням чутливості до нього окремих складових даного поліетіологічного захворювання.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було початково залучено 158 пацієнтів, що проходили обстеження з приводу наявності запальних захворювань сечостатевої системи. Середній вік обстежуваних становив 32±2,5 року. У всіх був встановлений хронічний переріг урогенітальної інфекції різної етіології. Попереднє обстеження за допомогою бактеріологічних та бактеріоскопічних методів та ПЛР-РЧ визначило групу пацієнтів, які взяли участь у даному дослідженні. Подальше детальне обстеження було проведено у 71 пацієнта, у яких були знайдені мікроорганізми, що асоційовані з БВ.

Взяття та зберігання біологічного матеріалу з сечостатевої системи для дослідження здійснювали відповідно до

Виявлення мікроорганізмів, асоційованих з бактеріальним вагінозом, у сечостатевої системі пацієнтів, n=71

| Види, таксономічні групи   | Кількість хворих з позитивним результатом |          |            |          |            |          |
|--|---|----------|------------|----------|------------|----------|
|  | Загальна вибірка                          |          | Чоловіки   |          | Жінки      |          |
|  | Абс. число                                | %        | Абс. число | %        | Абс. число | %        |
| * <i>Enterobacteriaceae</i>  | 13  | 18,3±4,6 | 10         | 22,2±6,2 | 3          | 11,5±6,3 |
| * <i>Streptococcus spp.</i>  | 11  | 15,5±4,3 | 11         | 24,4±6,4 | 0          | 0        |
| * <i>Staphylococcus spp.</i>   | 8   | 11,3±3,8 | 8          | 17,8±5,7 | 0          | 0        |
| ** <i>Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas spp.</i> | 24  | 33,8±5,6 | 17         | 37,8±7,2 | 7          | 26,9±8,7 |
| * <i>Eubacterium spp.</i>  | 38  | 53,5±5,9 | 29         | 64,4±7,1 | 9          | 34,6±9,3 |
| ** <i>Sneathia spp./Leptotrihia spp./Fusobacterium spp.</i>          | 4   | 5,6±2,7  | 4          | 8,9±4,2  | 0          | 0        |
| ** <i>Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp.</i>            | 14  | 19,7±4,7 | 10         | 22,2±6,2 | 4          | 15,4±7,1 |
| ** <i>Lachnobacterium spp./Clostridium spp.</i>                      | 13  | 18,3±4,6 | 9          | 20,0±6,0 | 4          | 15,4±7,1 |
| ** <i>Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.</i>                       | 37  | 52,1±5,9 | 35         | 77,8±6,2 | 2          | 7,7±5,2  |
| * <i>Peptostreptococcus spp.</i>                                     | 20  | 28,2±5,3 | 16         | 35,6±7,1 | 4          | 15,4±7,1 |
| * <i>Atopobium vaginae</i>   | 4   | 5,6±2,7  | 1          | 2,2±2,2  | 3          | 11,5±6,3 |
| <i>Candida spp.</i>  | 49  | 69,0±5,5 | 35         | 77,8±6,2 | 14         | 53,8±9,8 |
| <i>Mycoplasma hominis</i>  | 1   | 1,4±1,4  | 1          | 2,2±2,2  | 0          | 0        |
| * <i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>                           | 15  | 21,1±4,8 | 8          | 17,8±5,7 | 7          | 26,9±8,7 |
| <i>Mycoplasma genitalium</i>   | 1   | 1,4±1,4  | 1          | 2,2±2,2  | 0          | 0        |
| Усього   | 71  | 100      | 45         | 100      | 26         | 100      |

Примітки: у більшості хворих (61 особа) були виявлені два і більше (до 9) досліджуваних збудників;

§ – відсоток виявлення відрізняється у чоловіків та жінок (p<0,05);

\* – мікроорганізми, що мають чутливість до Дораміцину (спіраміцину);

\*\* – групи мікроорганізмів, у яких окремі складові мають чутливість до Дораміцину (спіраміцину).

чинних вимог [10]. Для ПЛР-РЧ використовували ампліфікатор ДТ-96, набір реагентів Фемофлор-16 (НПО ДНК-технологія, РФ). Набір реагентів Фемофлор-16 застосовували для кількісного визначення відповідної мікрофлори у жінок. Для кількісного визначення умовно-патогенної мікрофлори у чоловіків існує набір реагентів Андрофлор, який з'явився на ринку у 2017 році та має суттєві відмінності з набором реагентів Фемофлор-16 щодо переліку мікроорганізмів, що визначаються. Тому для діагностичного обстеження пацієнтів-чоловіків нами було адаптовано набір Фемофлор-16 [18], що дозволило порівняти видовий склад мікробиоти статевих шляхів у чоловіків та жінок. Набір реагентів Фемофлор-16 дозволяє кількісно визначати наступні показники: загальна бактеріальна маса, *Lactobacillus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp./Leptotrihia spp./Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae*, *Candida spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Mycoplasma genitalium* [19].

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на ПІСШ з хронічним перебігом, що мають у сечостатевої системі мікрофлору, асоційовану з БВ, найчастіше визначають наступні відповідні мікроорганізми та/або їхні групи: *Candida spp.*, *Eubacterium spp.*, *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.*, *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas spp.* Окрім того, можна відзначити значну перевагу частоти виявлення у чоловіків деяких мікроорганізмів, асоційованих з БВ, а саме: *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*

*spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp./Leptotrihia spp./Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* Гендерні відмінності у частоті виявлення зазначених мікроорганізмів можуть свідчити про їхнє пристосування до сечостатевої системи чоловіків, незважаючи на певні відмінності у лужності середовища існування. Частота виявлення *Atopobium vaginae*, навпаки, була вищою у жінок (таблиця), що в основному співпадає з даними М. Zozaya та співавторів [26].

Отже, з показників, які можна визначити за допомогою набору реагентів Фемофлор-16, взагалі не мають чутливості до Дораміцину тільки *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* та *Candida spp.*, тобто лише три з п'ятнадцяти відповідних показників. Мають чутливість до цього АБП *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Eubacterium spp.* У деяких групах мікроорганізмів лише окремі їхні складові мають чутливість до Дораміцину, а саме – в групах: *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas spp.*, *Sneathia spp./Leptotrihia spp./Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.*

Отже, показана наявність чутливості до Дораміцину переважної більшості мікроорганізмів та/або груп мікроорганізмів (чутливість до частини складових групи), асоційованих з БВ, які можна виявляти за допомогою набору реагентів Фемофлор-16.

Отримані нами результати дозволяють рекомендувати Дораміцин як препарат вибору під час комплексного лікування БВ у жінок, а також анаеробних та мікроаерофільних дисбіозів сечостатевої системи у чоловіків.

## ВИСНОВКИ

1. Сьогодні бактеріальний вагіноз (БВ) є найбільш поширеною патологією сечостатевої системи жінок репродуктивного віку.

2. Мікроорганізми, які є асоційованими з БВ, можуть спричинити порушення балансу мікробіоти сечостатевої системи не тільки у жінок, а й у чоловіків.

3. Методика генодіагностики, а саме – полімеразна ланцюгова реакція у режимі реального часу за допомогою набору реагентів Фемофлор-16, дозволяє виявляти найбільш клінічно значущі представники мікрофлори, асоційованої з БВ.

4. Проаналізовано дані спеціального обстеження 71 пацієнта обох статей, хворих на хронічні запалення сечостатевої

системи, у яких було виявлено мікроорганізми, що асоційовані з БВ. Переважна більшість з них мала у складі патологічної мікробіоти сечостатевої системи мікрофлору, чутливу до спіраміцину.

5. Дораміцин доцільно використовувати як препарат вибору для комплексного лікування БВ жінок, а також анаеробних та мікроаерофільних дисбіозів сечостатевої системи чоловіків.

6. Головними додатковими перевагами Дораміцину є можливість призначення препарату під час вагітності, а також можливість одночасної ерадикації як складових БВ, так і *Chlamydia trachomatis* та *Ureaplasma urealyticum* – найпоширеніших збудників запалень сечостатевої системи на сьогодні.

**Обоснование применения Дораміцина для эрадикации микрофлоры, ассоциированной с бактериальным вагинозом**  
**П.В. Федорич, Г.И. Мавров, Подольский Вл.В.**

**Цель исследования:** обоснование использования антибактериального препарата Дораміцин (спирамицин) при лечении бактериального вагиноза (БВ) с учетом чувствительности к нему отдельных составляющих данного полиэтиологического заболевания.

**Материалы и методы.** С помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени на амплификаторе ДТ-96 с использованием набора реагентов Фемофлор-16 обследован 71 пациент с хроническим воспалением мочеполевой системы, у которых выявлены микроорганизмы, ассоциированные с БВ. Проанализирована чувствительность к Дораміцину выявленной микрофлоры.

**Результаты.** Продемонстрировано наличие чувствительности к Дораміцину подавляющего большинства микроорганизмов и/или групп микроорганизмов (чувствительность к части составляющих группы), ассоциированных с БВ, которые можно выявлять с помощью набора реагентов Фемофлор-16.

**Заключение.** Дораміцин целесообразно использовать как препарат выбора для комплексного лечения бактериального вагиноза женщин, а также анаэробных и микроаэрофильных дисбиозов мочеполевой системы мужчин. Главными дополнительными преимуществами Дораміцина является возможность назначения препарата во время беременности, а также возможность одновременной эрадикации как определенных возбудителей бактериального вагиноза, так и *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum* – самых распространенных возбудителей воспалений мочеполевой системы на сегодня.

**Ключевые слова:** Дораміцин, спирамицин, бактериальный вагиноз, лечение, набор реагентов Фемофлор-16.

**Justification of the use of Doromycin for the eradication of microflora associated with bacterial vaginosis**  
**P.V. Fedorych, G.I. Mavrov, V.V. Podolsky**

**The objective:** to substantiate the use of the antimicrobial drug Doromycin (spiramycin) in the treatment of bacterial vaginosis (BV), taking into account the sensitivity to it of the individual components of the polyetiologic disease.

**Materials and methods.** Using the real-time polymerase chain reaction method, a DT-96 amplifier using the Femoflor-16 reagent kit was used to examine 71 patients with chronic inflammation of the genitourinary system, in whom microorganisms associated with BV were detected. The sensitivity of the detected microflora to Doromycin has been analyzed.

**Results.** The overwhelming majority of microorganisms and / or groups of microorganisms (sensitivity to part of the constituent groups) associated with BV, which can be detected using the Femoflor-16 reagent kit, has been shown to be sensitive to Doromycin.

**Conclusion.** Doromycin is advisable to use as a drug of choice for the comprehensive treatment of bacterial vaginosis in women, as well as anaerobic and microaerophilic dysbiosis of the urinary system of men. The main additional benefits of Doromycin are the possibility of prescribing the drug during pregnancy, as well as the possibility of simultaneous eradication of both certain causative agents of bacterial vaginosis, and *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum*, the most common causative agents of inflammation of the genitourinary system today.

**Key words:** Doromycin, spiramycin, bacterial vaginosis, treatment, Femoflor-16 reagent kit.

## Сведения об авторах

**Федорич Павел Владимирович** – Кафедра военной общей практики-семейной медицины Украинской военной медицинской академии МО Украины, 03049, г. Киев, ул. Мельникова, 24; тел.: (067) 220-45-52. E-mail: pvf9@meta.ua

**Мавров Геннадий Иванович** – ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел.: (057) 706-32-05. E-mail: uniidiv@gmail.com

**Подольский Владимир Васильевич** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМНУ», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дмитриев Г.А. Бактериальный вагиноз / Г.А. Дмитриев, И.И. Глазко. – М.: Издательство БИНОМ, 2008. – 192 с.
2. Довідник лікарських засобів / За ред. В.Т. Чумака. – К.: МОРІОН, 2007. – 1216 с.
3. Дораміцин [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://tabletki.ua/Дораміцин>
4. Дюдюна А.Д. Особенности клинического течения, диагностики и лечения у женщин инфекций, передаваемых половым путем / А.Д. Дюдюна, Н.Н. Полион, А.Т. Казачинская, Ж.А. Антипова, Е.А. Почка // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2004. – № 4 (15). – С. 76–80.
5. Каминский В.В. Современные подходы к терапии бактериальных вагинозов / Каминский В.В., Суханова А.А., Зеленская М.В. – К., 2007. – 30 с.
6. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира. – СПб., 2001. – 40 с.
7. Коваленко В.М. Компендіум 2010-Лікарські препарати / В.М. Коваленко, О.П. Вікторов. – К.: Видавництво «Моріон», 2010. – С. 198, л-1623, л-1402, л-1830.
8. Кудрявцева Л.В. Бактериальный вагиноз. Пособие для врачей / Л.В. Кудрявцева, Е.Н. Ильина, В.М. Говорун и др. – М., 2001. – 56 с.
9. Назарова Е.К. Микробиоценоз влагалища и его нарушения / Е.К. Назарова, Е.И. Гиммельфарб, Л.Г. Созаева // Клиническая лабораторная диагностика. – М., 2003. – № 2. – С. 25–32.
10. Мавров І.І. Уніфікація лабораторних методів дослідження в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом / І.І. Мавров, О.П. Белозоров, Л.С. Тацька. – Х.: Факт, 2000. – 120 с.
11. Плахова К.И. Идентификация микробного состава выделений из влагалища методами генодиагностики / К.И. Плахова, М.А. Гомберг, М.Е. Атрошкина, Е.Н. Ильина, В.М. Го-

- ворун // Вестник дерматологии и венерологии. – 2007. – № 6. – С. 25–27.
12. Подольський Вл.В. Оптимізація лікування хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок фертильного віку з урахуванням міжнародного досвіду: методичні рекомендації (№ 94/2017) / Вл.В. Подольський, В.В. Подольський, П.В. Федорич. – К., 2018. – 12 с.
13. Связь *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma genitalium* с бактериальным вагинозом: исследования с участием гетеросексуальных женщин и их половых партнеров / Ф.Е.А. Кин, Б.Дж. Томас, К.Б. Гилрой и др. // Инфекции, передаваемые половым путем: Издание Ассоциации по борьбе с заболеваниями, передаваемыми половым путем, САНАМ. – 2001. – № 2. – С. 4–8.
14. Спирамицин [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Спирамицин>
15. Федорич П.В. Бактеріальний вагіноз. Огляд літературних джерел / П.В. Федорич, А.О. Корнієнко, Л.Я. Федорич // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2008. – № 3 (30). – С. 102–105.
16. Федорич П.В. Усовершенствование этиологической диагностики бактериального вагиноза / Федорич П.В. – Медицинская газета Здоров'я України. – 2011. – № 1 (254). – 2011. – С. 8 – 10.
17. Федорич П.В. Бактеріальний вагіноз: сучасний погляд на проблему. Рациональна терапія та реабілітаційні заходи щодо способу життя пацієнток / П.В. Федорич, А.В. Примак, Т.С. Ковалова // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 3 (50). – С. 86–94.
18. Федорич П.В. Обґрунтування та апробація оригінального способу взяття біологічного матеріалу з метою адаптації діагностикума Фемофлор-16 для кількісної детекції анаеробної та мікроаерофільної мікрофлори сечостатевої системи чоловіків / Федорич П.В. // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. – № 2. – С. 155–158.
19. Федорич П.В. ФЕМОФЛОР-16 – тест-система для етіологічної діагностики бактеріального вагіноза / П.В. Федорич, О.М. Слободянюк, Т.С. Базиль, Ю.В. Бройде, Ю.В. Полшкова // Тези доповідей Наукової конференції молодих вчених Української військово-медичної академії, м. Київ 23–24 квітня. – 2010. – С. 40 – 41.
20. Федорич П.В. Протозойні інвазії сечостатевої системи у поєднанні зі збудниками бактеріального вагінозу у жінок фертильного віку та їх статевих партнерів / П.В. Федорич // Здоровье женщины. – 2018. – № 7 (133). – С. 100–104
21. De Backer E, Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, Verschraegen G, Temmerman M, Vanechoutte M. // *Atopobium vaginae*. BMC Infect Dis. 2006 Mar 16;6:51.
22. Hillier S.L. The complexity of microbial diversity in bacterial vaginosis. N Engl J Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 1886–1887.
23. Hrisi Bahar, Muzeyyen Torun, Fahri O, Bekir Kocazeybek, Mobiluncus species in gynaecological and obstetric infections: antimicrobial resistance and prevalence in a Turkish population, International Journal of Antimicrobial Agents 25 (2005) 268 – 271.
24. Plakhova K.I. Microchip technology in detection of vaginal flora in women with vaginal discharge / Plakhova K.I., Gomborg M.A., Ilina E.N., Atroshkina M.E., Govorun V.M. // 17–th USTI World Congress, Book of abstracts. – Seattle. – 2007. – P. 647.
25. Fedorych P.V., Mavrov G.I. (2018) Incidence of Sexually Transmitted Infections: Local Study in Ukraine. World Science. 8(36), Vol. 2, 4 – 7. doi: 10.31435/rsglobal\_ws/30082018/6059.
26. Zozaya M., Ferris M.J., Siren J.D., et al. Bacterial communities in penile skin, male urethra, and vaginas of heterosexual couples with and without bacterial vaginosis // Microbiome. – 2016. – Vol. 4, № 16. – P. 161–166. doi:10.1186/s40168-016-0161-6.

Стаття постуила в редакцію 22.02.2019

# К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

Материалы исследования должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором оно было выполнено, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати.

На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес предприятия, номера телефонов (служебный), степень, звание, должность. Обязательно наличие контактного телефона автора/ов, с которым/и редакция может общаться по возникшим вопросам.

1. Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2 экземплярах, которые подписаны всеми авторами.

2. Каждый автор должен указать свои данные на украинском или русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный телефон или адрес электронной почты).

3. УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название

организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.

4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.

- заглавия научных статей должны быть информативными.
- в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения.
- в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг.
- в списке литературы должно быть не менее 7 ссылок. Авторы несут ответственность за точность ссылок. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.

**Для регистрации статьи в наукометрических базах необходимо подготовить дополнительный список литературы на английском языке в виде отдельного файла в таком формате:**

ФИО авторов. год. Название статьи. Источник. Том (если есть); номер: страницы.

Пример указан ниже.

| Пример цитированной литературы в соответствии с общепринятыми правилами оформления   | Пример цитированной литературы для регистрации в наукометрических базах  |
|--|--|
| Astley S.J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction / S.J. Astley, S.K. Clarren // Alcohol Alcohol. – 2001. – V. 36. – P. 147–159. | <b>Astley SJ, Clarren SK. 2001. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. Alcohol Alcohol. 36:147–159.</b>                |
| 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.          | <b>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.</b> |

5. К статье следует приложить 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.

# Polymorphic variants of detoxification genes and possible gestational complications in pregnant women with retrochorial and retroplacental hematomas

M.I. Rymarchuk

Ivano-Frankivsk National Medical University

Fetal health depends on both the genetic program of its development and the structural and functional adequacy of placenta.

**Materials and methods.** Our research envisaged the use of the molecular genetic method to identify deletion and allelic polymorphism of the GSTT1, GSTM1 genes in the homozygous state and the designation of the identified genotypes as the deletion variant (GSTT1 deletion, GSTM1 deletion) or the allelic variant (GSTT1 allele, GSTM1 allele). The research involved 105 women; among them, there were 50 pregnant women with local non-progressive placental abruption. Group I included 33 women with placental dysfunction, who gave birth to babies with normal body weights; Group II comprised 17 women with placental dysfunction and development delay in their newborn babies.

**Results.** The study of deletion polymorphism of the GSTT1, GSTM1 genes and A313G polymorphism of the GSTP1 gene in all the women (n=105) (50 patients of the main study groups and 55 women of the control group) revealed the following distribution of polymorphic variants of the studied genes: the GSTT1 allele genotype has made up 81.90%; the GSTT1 deletion genotype was found in 18.10% of cases; the GSTM1 allele genotype was observed in 55.24% of cases; the GSTM1 deletion genotype was detected in 44.76% of women. The frequency of the GSTP1 polymorphic variants was as follows: the AA genotype – 54.29%, the AG genotype – 38.10%, the GG genotype – 9.52%.

**Conclusions.** The genotype combinations of the GSTT1 allele, GSTM1 allele, 313AA of the GSTT1, GSTM1, GSTP1 genes create no conditions for and clearly reduce the risk of placental dysfunction and intrauterine growth restriction with local non-progressive placental abruption.

**Key words:** *abruption of placenta, genes of detoxification, obstetric complications, polymorphism of genes.*

According to current scientific knowledge, the development of placental dysfunction is determined by various factors including biological, chemical and radiation ones, as well as maternal metabolites, i.e. the occurrence of pathological conditions in the antenatal and neonatal periods should be attributed to multifactorial nature of different endogenous and exogenous damaging factors [1, 2]. Fetal health depends on both the genetic program of its development and the structural and functional placental adequacy. The role of the placenta is known to consist in the implementation of a number of functional mechanisms, namely trophism, protein synthesis, hormonal function and hormone modulation, synthesis of biologically active substances, anti-toxic function, utilization and excretion of metabolites, regulation of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant defense [3, 4].

A series of recent studies have reported the effect of certain polymorphic variants of the glutathione S-transferase (GST) GSTT1, GSTM1 genes that impair detoxification processes and increase the risk of developing multifactorial pathology including placental dysfunction [5, 6, 7, 8]. According to literature, LPO intensification is associated with polymorphism of phase

II detoxification genes which exert an anti-oxidant effect at the cellular level. Thus, it can be concluded, that in the presence of certain polymorphic variants of GST genes, namely the GSTT1, GSTM1, GSTP1 genes, the exhaustion of the glutathione-dependent system of antioxidant defense and inhibition of the detoxification function of the placenta occur that leads to the progression of placental dysfunction [3, 7, 9]. Most studies of deletion and allelic polymorphism of the GSTT1, GSTM1 genes were directed to determine the homozygous state without analyzing the heterozygous state [8, 10, 11].

When analyzing literature, we have found only several reports dealing with the study of genetic polymorphism of GST genes in placental dysfunction on the background of miscarriage [5, 10]. However, the number of researches dealing with the study of the intensity of free-radical processes and antioxidant state in women with placental dysfunction increased annually [12, 13]. The role of hereditary factors, namely certain GST polymorphic variants in the development of placental dysfunction and obstetric complications accompanying it remains insufficiently studied.

**The objective:** was to study the frequency of allelic polymorphism of the GSTT1, GSTM1 genes in women with retrochorial and retroplacental hematomas in conjunction with the development of gestational complications and perinatal pathology in the newborns.

## MATERIALS AND METHODS

Our research envisaged the use of the molecular genetic method to identify deletion and allelic polymorphism of the GSTT1, GSTM1 genes in the homozygous state and the designation of the identified genotypes as the deletion variant (GSTT1 deletion, GSTM1 deletion) or the allelic variant (GSTT1 allele, GSTM1 allele). According to the results of the experimental studies, A313G polymorphism of the GSTP1 gene determined the activity of the corresponding isomeric enzyme. The 313AA genotype was associated with normal enzyme activity; in case of the 313AG genotype, enzyme activity decreased by 30%; in case of the 313GG genotype, enzyme activity decreased by 70%.

The GSTM1 and GSTP1 genes are expressed directly in the placenta; when studying the GSTT1 gene, a significant effect of the cellular level on the state of the antioxidant defense system was found indicating the relevance of our research [8, 14]. The determination of allelic polymorphism of the GSTT1, GSTM1 genes was carried out using a multiplex polymerase chain reaction (PCR) in an automatic mode in GeneAmp 2400, GeneAmp 2700 (Applied Biosystems) thermal cyclers with primers by amplifying multiple sequences proposed by Arand M. et al. (1996).

To calculate and compare the average values of digital data, as well as to assess statistical significance of the results obtained, there were used the methods of evaluating the difference between the mean trends (Student's t-test), correlation analysis. The presence (or absence) of a certain allele, genotype or their comparison in several genes was considered as an indicator. If there was a significant difference between the control group (or population

sample) and the study group, the odds ratio (OR) was calculated. The 95% confidence interval (CI) was used to estimate the precision of the OR. A p-value of <0.05 was considered statistically significant. To predict placental dysfunction, the need to study three genes of the GST gene family was considered, as a three-locus model had better accuracy.

The intergenic and gene-factor interactions were studied by the method of binary logistic regression using MDR 2.0 software. To assess the potential risk of developing placental dysfunction at the individual level, there was conducted the discriminant analysis using the ROC curves. The effectiveness of the models studied was evaluated by the area under the curve (AUC) considering their sensitivity and specificity. The closer to 1 the AUC of the gene studied was, the higher its effectiveness was. If the AUC was 0.5 and less, that model indicated the absence of discriminating properties of the gene; in our case, it was the GSTT1 gene (AUC=0.556).

The research involved 105 women; among them, there were 50 pregnant women with local non-progressive placental abruption. Group I included 33 women with placental dysfunction, who gave birth to babies with normal body weights; Group II comprised 17 women with placental dysfunction and development delay in their newborn babies. All the women were observed in the Ivano-Frankivsk Regional Perinatal Center. Among women with placental dysfunction, there were 30 (60%) females with clinical signs of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD): 20 (66.67%) women of Group I (60.61%) and 10 (33.33%) females of Group II (58.82%). The control group included 55 women with the preserved reproductive status without UCTD who gave birth to healthy full-term babies.

## RESULTS

The study of deletion polymorphism of the GSTT1, GSTM1 genes and A313G polymorphism of the GSTP1 gene in all the women (n=105) (50 patients of the main study groups and 55 women of the control group) revealed the following distribution of polymorphic variants of the studied genes: the GSTT1 allele genotype has made up 81.90%; the GSTT1 deletion genotype was found in 18.10% of cases; the GSTM1 allele genotype was observed in 55.24% of cases; the GSTM1 deletion genotype was detected in 44.76% of women. The frequency of the GSTP1 polymorphic variants was as follows: the AA genotype – 54.29%, the AG genotype – 38.10%, the GG genotype – 9.52%.

According to the indicators of the OR obtained, the risk of developing placental dysfunction and fetal distress during pregnancy on its background in the GSTM1 deletion genotype increased from 2.59 times to almost 4 times. The risk of intrauterine growth restriction (IUGR) on the background of placental dysfunction increased by more than 11 times (as compared to the control group).

Thus, statistical calculations allowed us to establish that the presence of the GSTM1 deletion genotype in mothers is a risk factor for prenatal damage to the fetus and the probability of IUGR development if there are clinical signs of placental dysfunction.

In the GSTM1 allele genotype, there was observed a decrease in the risk of IUGR development on the background of placental dysfunction (OR = 0.23 95% CI (0.05-0.94), however, its presence did not exclude prenatal fetal hypoxia.

The patterns presented are quite understandable, since maternal microenvironment affects the state of embryonic and fetal metabolic processes, and the GSTM1 isomeric enzymes are expressed in the placenta, i.e. are directly involved in the antioxidant and detoxification placental functions.

As the second important genetic factor for both placental dysfunction and IUGR on the background of local non-progressive placental abruption, there was analyzed A313G polymorphism of the GSTP1 gene. According to literature, the GSTP1 gene is expressed in the placenta, and its expression increases during preg-

nancy. The state of the GSTM1 isomeric enzyme activity plays an important role in the detoxification and antioxidant processes in the placenta. The comparison of Group II and the control group showed significant differences in the frequencies of the GSTP1 (A313G) gene genotypes as compared to Group I and the control group. In the 313GG genotype of the GSTP1 gene, the risk of developing placental dysfunction and IUGR increased by 9 times (GSTP1 ( $\chi^2 = 4.12$ ,  $p = 0.036$ , OR = 9.64 95% CI (1.07-56.50)), while in the 313AA genotype, this risk decreased significantly ( $\chi^2 = 21.56$ ,  $p = 0.001$ , OR = 0.07 95% CI (0.02-0.24)). In the comparison groups, there were no significant differences in the frequencies of the 313AG genotype of the GSTP1 gene. In case of dominant inheritance pattern (313AG + 313GG as compared to 313AA), the risk of developing placental dysfunction increased by almost 3 times and the risk of developing placental dysfunction and IUGR increased by 6 times.

Thus, statistical analysis conducted in the comparison groups allowed us to establish the prognostic value of studying the GSTM1, GSTP1 genes in women and the need to determine their combined effects considering the intergenic interactions as well as their interactions with other unfavorable risk factors.

For a more detailed assessment of the effect of the GSTT1, GSTM1, GSTP1 gene polymorphism on the development of placental dysfunction and the manifestations of IUGR on its background, the results obtained were analyzed in conjunction with other exogenous risk factors, anamnestic data and clinical and laboratory findings being determined during pregnancy. Unfortunately, there were no gene-factor interactions, that was obviously due to the fact that women received prophylactic agents and treatment during pregnancy which resulted in a pronounced effect of gene-factor interaction. The only risk factor which showed the cumulative effect together with genetic polymorphism was gestosis of pregnancy. In Group I, gestosis was diagnosed in 15 out of 33 (45.45%) women; in Group II, it was diagnosed in 10 out of 17 (58.82%) women. In women of Group II with gestosis, the frequency of the GSTM1 deletion genotype increased as compared to women of Group I ( $\chi^2=5.24$ ,  $p=0.022$ , OR=8.00 95% CI (1.21–52.7)). Considering the fact that pregnant women of Group II gave birth to children with the signs of IUGR, we can conclude that the clinical course of pregnancy in women with placental dysfunction, clinical manifestations of gestosis and the GSTM1 deletion genotype is associated with the increased risk of IUGR (by more than 5 times).

This result indicates the need to search for the ways of implementation of unfavorable effect of the genetic factor and the possibilities of prevention which consist in developing specific approaches to monitoring women with the GSTM1 deletion genotype and mandatory prevention of placental dysfunction and gestosis.

The comparative analysis of the studied women with placental dysfunction and diagnosed UCTD showed significant differences in the GSTM1, GSTT1 genes as compared to the control group. The GSTM1 deletion genotype ( $\chi^2=4.86$ ,  $p=0.028$ , OR=2.79 95% CI (1.11–7.02)) was more often observed in women with UCTD manifestations, while the GSTM1 allele genotype ( $\chi^2=4.86$ ,  $p=0.028$ , OR=0.36 95% CI (0.14–0.90)) prevailed in women of the control group. To identify the combined effect of A313G polymorphism of the GSTP1 gene and UCTD on the development of placental dysfunction, we studied the information value and reliability of various inheritance models. The analysis conducted identified the associations of a dominant model with the development of placental dysfunction in pregnant women with UCTD ( $p=0.03$ , OR=2.84, 95% CI (1.15–7.28)).

## CONCLUSIONS

Thus, the analysis of genetic polymorphism in the studied women and its comparison with the results obtained when analyzing the patients of the control group contributed to the establishment of important features. There were identified



the associations of the GSTM1 deletion genotype with the increased risk of placental dysfunction in pregnant women and the associations of the GSTM1 allele genotype with reduced risk of developing this gestational complication. The data on the differences in this polymorphic variant between Group I and Group II indicated that the GSTM1 deletion genotype in mothers with impaired placentation and local non-progressive

placental abruption is a prognostic marker for risk of IUGR, while the GSTM1 allele genotype reduces the risk of fetal hypotrophy.

The increase or decrease in the risk of progressive premature placental separation is associated with polymorphic variants of the GSTM1 gene, and impaired placentation with the presence of retrochorial or retroplacental hematoma is associated with polymorphic variants of the GSTT1, GSTP1 genes.

**Поліморфні варіанти генів детоксикації і можливі гестаційні ускладнення у вагітних з ретрохоріальними та ретроплацентарними гематомами**  
**М.І. Рymarчук**

Здоров'я плода залежить як від генетичної програми його розвитку, так і від структурної та функціональної повноцінності плаценти.

**Мета дослідження:** визначення частоти алельного поліморфізму генів *GSTT1*, *GSTM1* у вагітних з ретрохоріальними та ретроплацентарними гематомами.

**Матеріали та методи.** У дослідженні нами було передбачено визначення молекулярно-генетичним методом делеційного та алельного поліморфізму генів *GSTT1*, *GSTM1* у гомозиготному стані, заплановано позначати визначені генотипи як делеційний варіант (*GSTT1deletion*, *GSTM1deletion*) або алельний варіант (*GSTT1allele*, *GSTM1allele*). Було залучено 105 жінок, з них 50 вагітних з локальним непрогресуючим відшаруванням плаценти. До I основної групи увійшли 33 жінки з плацентарною дисфункцією, які народили дітей з масою тіла у межах гестаційної середньостатичної норми; до II основної групи – 17 жінок з плацентарною дисфункцією та синдромом затримки розвитку народжених ними дітей.

**Результати.** Під час проведення дослідження делеційного поліморфізму генів *GSTT1*, *GSTM1* та поліморфізму *A313G* за геном *GSTP1* у всіх жінок (50 пацієнок основних груп та 55 жінок контрольної групи) було виявлено наступне розподілення поліморфних варіантів досліджуваних генів: генотип *GSTT1allele* зафіксовано у 81,90%, *GSTT1deletion* – у 18,10%, *GSTM1allele* – у 55,24%, а генотип *GSTM1deletion* – у 44,76% випадків. Частота поліморфних варіантів за геном *GSTP1* становила: генотип AA – 54,29%, AG – 38,10%, GG – 9,52%.

**Заключення.** Комбінації генотипів *GSTT1allele*, *GSTM1allele*, *313AA* за генами *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* не створюють передумов та достовірно знижують ризик виникнення плацентарної дисфункції та затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі локального непрогресуючого відшарування плаценти.

**Ключові слова:** відшарування плаценти, гени детоксикації, акушерські ускладнення, поліморфізм генів.

**Полиморфные варианты генов детоксикации и возможные гестационные осложнения у беременных с ретрохориальными и ретроплацентарными гематомами**  
**М.И. Рymarчук**

Здоровье плода зависит как от генетической программы его развития, так и от структурной и функциональной полноценности плаценты.

**Цель исследования:** определение частоты алельного полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1* у беременных с ретрохориальными и ретроплацентарными гематомами.

**Материалы и методы.** В исследовании нами было предусмотрено определение молекулярно-генетическим методом делеционного и алельного полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1* в гомозиготном состоянии, запланировано обозначать определенные генотипы как делеционный вариант (*GSTT1deletion*, *GSTM1deletion*) или алельный вариант (*GSTT1allele*, *GSTM1allele*). Было привлечено 105 женщин, из них 50 беременных с локальным непрогрессирующим отслоением плаценты. В I основную группу вошли 33 женщины с плацентарной дисфункцией, которые родили детей с массой тела в пределах гестационной среднестатистической нормы; во II основную группу – 17 женщин с плацентарной дисфункцией и синдромом задержки развития рожденных ими детей.

**Результаты.** Во время проведения исследования делеционного полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1* и полиморфизма *A313G* по гену *GSTP1* у всех женщин (50 пациенток основных групп и 55 женщин контрольной группы) было выявлено следующее распределение полиморфных вариантов исследуемых генов: генотип *GSTT1allele* зафиксирован в 81,90%, *GSTT1deletion* – в 18,10%, *GSTM1allele* – в 55,24%, а генотип *GSTM1deletion* – в 44,76% случаев. Частота полиморфных вариантов по гену *GSTP1* составляла: генотип AA – 54,29%, AG – 38,10%, GG – 9,52%.

**Заключение.** Комбинации генотипов *GSTT1allele*, *GSTM1allele*, *313AA* по генам *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* не создают предпосылок и достоверно снижают риск возникновения плацентарной дисфункции и задержки внутриутробного развития на фоне локальной непрогрессирующей отслойки плаценты.

**Ключевые слова:** отслойка плаценты, гены детоксикации, акушерские осложнения, полиморфизм генов.

**Сведения об авторе**

**Рymarчук Марианна Ивановна** – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (067) 177-40-50. E-mail: mariyana@meta.ua

**REFERENCES**

- Goyal R, Yellon SM, Longo LD, Mata-Greenwood E. 2010. Placental Gene Expression in a Rat 'Model' of Placental Insufficiency. *Placenta*. 31:568-575.
- Прокопенко ВМ. 2010. Про-и антиоксидантная системы при дисфункции плаценты. Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта. Автореферат дис. на соискание ученой степени д.б.н. 03.01.04 – биохимия. Санкт-Петербург. 38 с.
- Прокопенко ВМ, Павлова НГ, Арутюнян АВ. 2010. Прооксидантная и антиоксидантная системы в митохондриях плаценты при ее дисфункции. *Журнал акушерства и женских болезней*. LX(5):56-63.
- Vasieva O. 2011. The Many Faces of Glutathione Transferase Pi. *Current Molecular Medicine*. 11:129-139.
- Dusinska M, Ficek A, Horska A. 2001. Glutathione-S-transferases polymorphisms influence the level of oxidative DNA damage and antioxidant protection in humans. *Mutat. Res*. 10:47-55.
- Ступко ЕЕ, Шулунов СС, Шенин ВА. 2010. Полиморфизм генов GSTM1, GSTT1 и GSTP1 у женщин с миомой матки. *ВНЦ СО РАМН*. 6(76):63-66.
- Павлова НГ, Прокопенко ВМ, Парцалис ГК. 2010. Значение ферментов глутатионзависимого звена антиоксидантной защиты для прогноза невынашивания беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. LX(2):65-68.
- Фетисова ИН, Межинский СС, Чаша ТВ. 2014. Полиморфизм генов системы детоксикации. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 19(4):50-59.
- Mustafa MD, Rahul Pathak, Tanzeel Ahmed. 2010. Association of glutathione S-transferase M1 and T1 gene polymorphisms and oxidative stress markers in preterm labor. *Clinical Biochemistry*. 43(13-14):1124-28.
- Gundacker C, Hengstschlager M. 2012. The role of the placenta in fetal exposure to heavy metals. *Wien Med Wochenschr*. 162(9-10):201-206.
- Беспалова ОН, Ивашченко ТЭ, Тарасенко ОА, Малышева ОВ. 2006. Плацентарная недостаточность и полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1, T1 и P1. *Журнал акушерства и женских болезней*. LV(2):25-3.

Статья поступила в редакцию 20.02.2019

# Доцільність та необхідність застосування вітамінно-мінерального комплексу під час вагітності

Т.Г. Романенко, Г.М. Жалоба, Л.Ю. Стаселович, Т.В. Довбня

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

У статті наведено сучасні дані щодо потреб вагітної та плода у вітамінах та мікроелементах і доцільності та необхідності застосування вітамінно-мінеральних комплексів як супровідних медикаментозних засобів. Представлено інформацію про оптимальні дози вітамінних та мінеральних добавок та рекомендовані терміни їхнього використання.

**Ключові слова:** вагітність, прегравідарна підготовка, вітамінно-мінеральні комплекси, фолієва кислота, залізо, вітаміни D, C, A, вади нервової трубки плода.

Забезпечення того, щоб жінка отримувала всі необхідні поживні речовини, вітаміни та мінерали як до, так і під час вагітності має вирішальне значення для здоров'я і матері і дитини [1]. Дефіцит у матері цих елементів пов'язаний з преєклампсією, затримкою внутрішньоутробного росту плода, деформаціями скелета, дефектами нервової трубки та низькою масою при народженні [1, 2]. Для жінок на всіх термінах вагітності пропонується широкий вибір препаратів з вітамінами, мінералами та іншими мікроелементами у їхньому складі. Більшість доказів щодо ефективності використання таких вітамінних комплексів походить із досліджень, які були проведені в країнах, що розвиваються [3].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) рекомендує вживати 400 мкг фолієвої кислоти щоденно під час прегравідарної підготовки та до кінця I триместра вагітності і 10 мкг (400 ОД) щоденно протягом вагітності та періоду грудного вигодовування [1, 4]. Такі ж самі настанови затвердив і Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [5]. Нині доступний широкий спектр вітамінно-мінеральних комплексів, які призначені для використання на різних термінах вагітності. Як правило, такі комплекси містять 20 і більше вітамінів та мінералів (наприклад, вітаміни B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C, D, E і K, фолієва кислота, йод, магній, залізо, мідь і селен).

**Фолієва кислота** є синтетичною формою фолата, яку з метою попередження виникнення дефектів нервової трубки використовують у харчових добавках і збагачених нею продуктах харчування, таких, як мука або хліб. Найбільш поширеними вадами нервової трубки (ВНТ) плода є аненцефалія та spina bifida. У Європі поширеність ВНТ знаходиться на рівні 9 випадків на 10 000 новонароджених [6].

Захисний ефект фолієвої кислоти був виявлений у 80-х роках минулого століття, коли у дослідженнях встановлено, що її додавання приводить до зниження частоти рецидивів вагітностей з ВНТ [7]. Користь від використання фолієвої кислоти була підтверджена в опублікованому у 1991 р. рандомізованому контрольованому дослідженні, яке охопило 1817 жінок з наявністю в анамнезі попередньої вагітності з ВНТ, і встановлено зниження ризику рецидиву ВНТ (відносний ризик 0,28; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,12–0,71) [8].

У 90-х роках минулого століття дослідження виявили докази профілактичного ефекту фолієвої кислоти у попередженні виникнення ВНТ плода під час першої вагітності [9, 10]. З тих пір у більшості країн світу діють рекомендації щодо додат-

кового вживання фолієвої кислоти, а в деяких країнах її також додають в основні продукти харчування (борошно, хліб) [11].

Нещодавній систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень (5 досліджень, 6708 новонароджених із дев'яти країн із високими доходами та однієї країни з низькими доходами; 2033 жінки з попередньою вагітністю з ВНТ та 5358 – без анамнезу вагітності з ВНТ) вивчав вплив фолієвої кислоти у дозах від 0,36 мг до 4 мг на день з та без інших вітамінів та мінералів. Він виявив, що додавання будь-якого фолату порівняно з його відсутністю попереджає виникнення ВНТ (відношення ризиків 0,31; 95% ДІ: 0,17–0,58) [12].

Згідно з даними Кокранівського огляду, щоденне вживання 800 мкг фолієвої кислоти:

- на 92% зменшує ризик розвитку ВНТ у плода;
- на 75% знижує ризик розвитку у плода вроджених аномалій хребта;
- знижує ризик розвитку залізодефіцитної і мегалобластної (B<sub>12</sub> – фолієводефіцитної анемії);
- знижує ризик невиношування вагітності;
- профілактує розвиток плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода [36].

**Вітамін D** може синтезуватися у шкірі під дією ультрафіолетових (UV) променів. Він відіграє значну роль у здоров'ї кісткової системи, позаяк підвищує абсорбцію кальцію з кишечнику [14]. Стурбованість стосовно вітаміну D виникла протягом останніх років і пов'язана з частотою проблем щодо опорно-рухового апарату, таких, як рахіт, які зумовлені недостатністю вітаміну D [1]. Дані 2007 р. свідчать, що близько третини жінок у віці від 19 до 24 років мають дефіцит вітаміну D з рівнями його основної циркулюючої форми – 25-гідроксивітаміну D [25 (ОН) D], нижчими за загальноприйнятий рівень – 25 нмоль/л [15]. Вважають, що, наприклад, у Великій Британії взимку UV-проміння недостатньо потужне, щоб забезпечити синтез вітаміну D, особливо у людей з темною шкірою та в осіб, шкіра яких не часто потрапляє під сонячне світло [15]. Жінки з цих груп або ті, хто споживає низькі рівні вітаміну D з харчового раціону, можуть отримати велику користь від додаткового вживання препаратів вітаміну D.

Дефіцит вітаміну D у грудному віці пов'язаний з низьким рівнем вітаміну D у матері протягом вагітності та може негативно впливати на ріст скелетної системи, формування кісток, утворення зубної емалі та абсорбції кальцію. Статус немовлят щодо рівня вітаміну D, очевидно, має сильніший зв'язок з материнським статусом під час вагітності, ніж протягом лактації [15]. У звіті від UK Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN), опублікованому у 2015 р., зроблено висновок, що докази свідчать про позитивний зв'язок між материнською концентрацією 25(ОН)D протягом вагітності та показниками здоров'я кісток у плода та новонародженого [16]. Однак автори прокоментували, що фізіологічне пояснення цього відкриття невідоме. Інші негативні наслідки, які пов'язані із низькою концентрацією вітаміну D у матері під час вагітності, включають преєклампсію, гестаційний діабет, передчасні пологи, низьку масу тіла при народженні та астму у дітей [17–19].

У нещодавніх дослідженнях не були оцінені наслідки дефіциту вітаміну D, які викликають найбільше занепокоєння, – остеомаліяція та рахіт. Під час одного рандомізованого контрольованого дослідження (1134 вагітні у Великій Британії, рандомізовані за призначенням плацебо або 1000 ОД/день холекальциферолу: 400 ОД=10 мкг) за допомогою подвійного абсорбціометричного сканування під час народження вимірювали щільність кісткової тканини у новонароджених [19]. Дослідження не виявило відмінностей у вмісті мінеральних речовин у кістках між дітьми, народженими від жінок, які вживали добавки, і від тих, які не вживали. Однак автори дослідження стверджують, що вторинний аналіз виявив можливі сезонні взаємодії, які передбачають, що діти, народжені зимою, можуть отримати користь від вживання матерями добавок вітаміну D [20]. В інших дослідженнях вивчали вплив добавок вітаміну D на рівні 25(ОН)D. Один систематичний огляд (13 рандомізованих контрольованих досліджень, 1636 учасників із семи країн з високим та низьким рівнями доходів) визначав вплив добавок вітаміну D під час вагітності на рівні 25(ОН)D у пуповинній крові новонароджених [14]. Мета-аналіз виявив, що сумарна середня різниця між групами становила 22,5 нмоль/л (95% ДІ: 15,9–29,1).

Інший систематичний огляд визначав вплив добавок на рівні 25(ОН)D у жінок в терміні пологів (13 рандомізованих контрольованих досліджень із країн, як з низькими, так і з високими рівнями доходів) [21]. Закономірно, що жінки, які вживали добавки, мали більш високі рівні 25(ОН)D (середня різниця 66,5 нмоль/л, 95% ДІ: 66,2–66,7). Цей систематичний огляд оцінив і низку клінічних наслідків, включаючи прееклампсію, гестаційний діабет, низьку для гестаційного віку масу плода, низьку масу тіла при народженні та передчасні пологи, що не показало статистично значущої різниці між групами. Маса тіла дітей при народженні була дещо вищою у жінок, які вживали добавки (середня різниця 108 г; 95% ДІ: від 60 г до 155 г) [21].

Систематичні огляди обсерваційних досліджень показали різні результати, з невеликим числом однакових результатів і значною неоднорідністю між дослідженнями [17–19]. Один систематичний огляд включив вісім досліджень випадок-контроль (1353 учасники) та два когортні дослідження (26 373 учасники) з прееклампсією як наслідку [17]. Когортні дослідження і три дослідження випадок-контроль виявили, що низькі рівні вітаміну D пов'язані з вищими ризиками виникнення прееклампсії, у той час як п'ять досліджень випадок-контроль не виявили такої асоціації.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) рекомендує жінкам з ризиком розвитку прееклампсії як профілактичної міри вживати 800 ОД щоденно [22]. Також RCOG стверджує, що жінки з високим ризиком повинні вживати щонайменше 1000 ОД щоденно; сюди підпадають жінки з підвищеною пігментацією шкіри та зі зниженим часом перебування під сонячним світлом, а також соціально обмежені особи та особи з ожирінням [22]. У трьох систематичних оглядах обсерваційних досліджень було виявлено зв'язок між низькими рівнями вітаміну D і розвитком гестаційного діабету або цукрового діабету 2-го типу. Проте цей зв'язок може бути зумовлений супутнім ожирінням, яке підвищує ризик виникнення як дефіциту вітаміну D, так і цукрового діабету [17, 23, 24].

Гострий або хронічний вплив надмірного споживання вітаміну D може призвести до гіперкальціємії, демінералізації кісток, кальцифікації м'яких тканин і пошкодження нирок [15]. Токсичність відзначали при надмірно високих рівнях вітаміну D. У повідомленні SACN, опублікованому у 2007 р., зазначається, що добова доза 25 мкг, якщо її вживати регулярно протягом тривалого часу, за оцінками, не викличе побічних дій у загальній популяції [15]. Більше того, огляд клінічних досліджень свідчить, що вітамін D не є токсичним і в значно вищих дозах, ніж 25 мкг/добу. У повідомленні, виданому SACN,

підводяться підсумки про те, що допустимий верхній ліміт на рівні 100 мкг/добу (4000 ОД), встановлений для дорослих, є належним і для вагітних та жінок, які годують груддю [16].

**Залізо.** Вважається, що анемія середнього ступеня тяжкості (рівні гемоглобіну [Hb] між 70 та 90 г/л) та тяжка анемія (Hb<70 г/л) пов'язані з підвищеним ризиком материнської та дитячої смертності та інфекційних захворювань [26]. Нещодавній систематичний огляд (44 рандомізовані контрольовані дослідження, 43 274 жінки) виявив, що додавання препаратів заліза знижує рівень анемії вагітних (визначається як концентрація Hb<110 г/л) в кінці терміну вагітності на 70% (відношення ризиків 0,30; 95% ДІ від 0,19 до 0,46), але має менш визначений вплив на інші наслідки, такі, як низька маса тіла при народженні або передчасні пологи [26]. У 2014 р. NICE прийшло до висновку, що добавки заліза не потрібно рутинно рекомендувати всім вагітним, позаяк таблетовані препарати заліза можуть спричинювати подразнення шлунка та закрепи або діарею [13]. NICE рекомендує вагітним пропонувати скринінг на анемію і додавати препарати заліза за наявності показань (11 г/100 мл при першому зверненні та 10,5 г/100 мл у 28 тиж).

**Вітамін С.** Систематичний огляд (29 досліджень, 24 300 жінок з країн як з високими, так і з низькими доходами) оцінив роль вітаміну С, який входить у велику кількість мультівітамінних препаратів [27]. Найбільш часто фіксували щоденну дозу 1000 мг. В огляді не було виявлено чіткого впливу від додавання вітаміну С на такі наслідки, як мертвородження, маса тіла при народженні, затримка внутрішньоутробного росту плода, передчасні пологи та прееклампсія. Але дослідники зазначили можливий позитивний ефект щодо попередження передчасного розриву навколоплідних оболонок та відшарування плаценти, хоча це потребує подальшого вивчення. Вітамін С може підвищувати всмоктування заліза.

**Вітамін Е.** Систематичний огляд щодо вітаміну Е (21 дослідження, 22 129 жінок із країн як з високими, так і з низькими доходами) не виявив доказів на користь додавання вітаміну Е з метою попередження мертвородження, смерті новонароджених, передчасних пологів, прееклампсії або передчасного розриву навколоплідних оболонок чи затримки внутрішньоутробного росту плода [28].

**Вітамін А.** Вітамін А необхідний для росту і розвитку клітин. Наприклад, спостереження за 535 випадками народжень з розщелинами верхнього піднебіння і 693 здоровими вагітностями показало, що більш високі адекватні рівні вітаміну А в плазмі крові матері відповідали зниженню ризику даного дефекту (ЗОШ 0,48, 95% ДІ 0,20-1,1) [37]. Достатні рівні вітамінів А і Е у новонароджених позитивно впливають на когнітивний і поведінковий розвиток дітей [38].

Лікування анемії та дефіциту заліза у вагітних набагато більш ефективно при спільному використанні вітаміну А, рибофлавіну, препаратів заліза і фолієвої кислоти, ніж при використанні тільки заліза і фолієвої кислоти [39].

**Мультивітамінні комплекси.** Систематичні огляди досліджень численних вітамінних комплексів виявили, що більшість таких досліджень проводяться в країнах з низькими доходами [3, 13]. Тому їхні результати не є універсальними і не можуть бути ідентичними з країнами з високими доходами. Одне дослідження, проведене серед мультиетнічного населення Лондона з низькими доходами, встановило, що використання мультивітамінного препарату покращило статус вагітних у пізніх термінах гестації щодо заліза, фолатів, тіаміну і вітаміну D [34].

В Україні ж ситуація щодо забезпечення вагітних вітамінами та мінералами залишається незадовільною. Так, наприклад, 60% жінок під час виношування вагітності мають серйозні медичні проблеми, які пов'язані з гіповітамінозом (Венцьківський Б.М., 2008); 30% жінок страждають від дефіциту вітамінів та мінералів ще до вагітності (Алексєнко А.В., 2010); у 30–

50% вагітних розвивається анемія (Венцьківський Б.М., 2011); до 80% вагітних в Україні мають поєднаний дефіцит трьох та більше вітамінів (Спірчєв Б.В., 2005). Групи підвищеного ризику представлені жінками віком <18 та >35 років та тими, хто має низький соціально-економічний статус, шкідливі звички, екстрагенітальну патологію, недостатнє харчування протягом вагітності, ранні гестози і багатоплідну вагітність.

Лідером серед доступних варіантів вітамінно-мінеральних комплексів безсумнівно є Елевіт® Пронаталь. Елевіт® Пронаталь – це єдиний вітамінно-мінеральний комплекс з доведеною в рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях здатністю знижувати ризик виникнення вроджених вад розвитку. Він на 92% знижує ризик розвитку ВНТ, на 58% знижує ризик виникнення вад розвитку серця, на 79% знижує ризик виникнення вад розвитку сечостатевої системи та на 81% знижує ризик розвитку вад кінцівок [32].

П'ятнадцятирічний досвід застосування Елевіт® Пронаталь в країнах Європи засвідчив його ефективність і добру переносимість. А.Е. Szeizel і співавтори продемонстрували ефективність полівітамінів, які містять 0,4 мг фолієвої кислоти, у зменшенні кількості випадків розвитку ВНТ на 41–79%, при цьому ефективність полівітамінів, які містять 0,8 мг фолієвої кислоти, була значно вищою. Елевіт® Пронаталь знижує ризик розвитку ВНТ плода на 92%. Також Елевіт® Пронаталь, що містить 0,8 мг фолієвої кислоти, більш ефективно знижує вірогідність ВНТ, ніж високі дози фолієвої кислоти – 1 мг (92% проти 49%). Крім того, клінічно доведено, що Елевіт® Пронаталь знижує ризик розвитку вад серцево-судинної системи на 58%, ризик вроджених дефектів сечостатевої системи на 79%, ризик вродженого пілоростенозу – на 76%. Це можна вважати очевидним свідченням оптимального підбору доз у препараті Елевіт® Пронаталь [33–34].

Вітчизняними дослідниками також проведено оцінювання ефективності препарату Елевіт® Пронаталь у профілактиці залізодефіцитної анемії та прееклампсії у вагітних. Автори справедливо зазначають, що у другій половині вагітності на тлі підвищеного трансплацентарного споживання заліза створюються умови для виникнення анемії, що вимагає обов'язкової корекції сучасними препаратами з вмістом фумарату заліза у дозі 40–60 мг, наприклад, як в препараті Елевіт® Пронаталь. Крім того, ті самі автори зазначають, що підгруппам патогенезу гестозу є ендотеліальна дисфункція. Для її попередження необхідний цілий комплекс медикаментозного впливу, що включає профілактику/корекцію гіпергомоцистемії, корекцію простагліцин-тромбоксанового співвідношення, гормональну підтримку процесу плацентарної, формування нормального антиоксидантного резерву організму. Щоб уникнути поліпрагмазії, слід застосовувати препарати, які здійснюють багатоконпонентний вплив на ендотелій. До таких засобів належить Елевіт® Пронаталь. Препарат забезпечує антиоксидантну дію, оскільки найактивнішими компонентами антиоксидантної системи організму є

вітаміни А, С, Е, а також ферментні системи, активність яких залежить від наявності у складі активної групи цинку, міді, магнію, селену, заліза та інших мікро- і макроелементів.

Дані антиоксиданти знешкоджують не тільки вільні радикали, а й радикальні форми антиоксидантів, що утворюються у результаті обміну антиоксидантної активності (антиоксидант, знешкоджуючи вільний радикал, відбирає агресивний кисень і віддає вільний водень, перетворюючись у радикальну форму). Крім того, вітамін С, цинк, магній, мідь, залізо беруть участь в імунних механізмах захисту. При одночасному застосуванні вітамінів В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> і фолієвої кислоти виникає виражений синергічний ефект, що забезпечує природний (безпечний) метаболізм гомоцистеїну за допомогою його зворотного перетворення в метіонін або включення гомоцистеїну до каскаду подальших перетворень з утворенням цистатіону. У результаті відбувається нейтралізація шкідливої дії гомоцистеїну [36].

Елевіт® Пронаталь містить потрібні дози всіх вітамінів та мінералів, необхідних для правильного розвитку дитини на всіх етапах: від планування вагітності до грудного вигодовування. У прегравідарний період з Елевіт® Пронаталь жінка отримує необхідні дози цинку, фолієвої кислоти, заліза, вітамінів В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, D [33]; у I триместрі найбільш актуальні фолієва кислота, залізо, вітаміни В<sub>12</sub> та D [33]; у II та III триместрах найбільш потрібні залізо, кальцій, вітаміни [33]. У період лактації для здоров'я дитини важливо, щоб мати повною мірою отримувала залізо, кальцій, вітамін D, білки та жири, обсяг перших трьох з яких жінка може допомогти собі забезпечити за допомогою препарату Елевіт® Пронаталь [34].

Отже вживання вітамінного комплексу Елевіт® Пронаталь під час прегравідарної підготовки та у I триместрі попереджує виникнення вроджених вад розвитку та забезпечує нутриційне програмування здоров'я дитини. Вживання препарату Елевіт® Пронаталь у II та III триместрах підтримує правильний розвиток органів і систем плода та попереджує виникнення патологій вагітності. Використання комплексу Елевіт® Пронаталь під час лактації покращує розвиток дитини, здоров'я матері та забезпечує нутриційне програмування здоров'я дитини [35].

## ВИСНОВКИ

Отже, аналіз сучасної літератури дозволяє стверджувати, що вживання майбутньою матір'ю мультівітамінних препаратів, що містять вітаміни та мікроелементи (як найбільш демонстративний і доведений приклад – Елевіт® Пронаталь), може знизити ризик народження дитини з низькою масою тіла і нормалізувати перебіг вагітності у жінки.

Елевіт® Пронаталь має збалансовану формулу з повним мінеральним складом, унікальний антиоксидантний захист, доведено клінічну ефективність у прекоцепційній підготовці, профілактиці анемії, плацентарної дисфункції, прееклампсії, загрози переривання вагітності, корекції недостатності вітамінів та мікроелементів.

## Целесообразность и необходимость применения витаминно-минерального комплекса во время беременности

**Т.Г. Романенко, Г.Н. Жалоба, Л.Ю. Стаселович, Т.В. Довбня**

В статье приведены современные данные о потребностях беременной и плода в витаминах и микроэлементах, а также о целесообразности и необходимости применения витаминно-минеральных комплексов в качестве сопроводительных медикаментозных средств. Представлена информация об оптимальных дозах витаминных и минеральных добавок и рекомендуемых сроках их использования.

**Ключевые слова:** беременность, прегравидарная подготовка, витаминно-минеральные комплексы, железо, фолиевая кислота, витамины D, С, А, дефекты нервной трубки плода.

## Expediency and necessity of using vitamin and mineral supplementation in pregnancy

**T.G. Romanenko, G.M. Zhaloba, L.Yu. Staselovych, T.V. Dovbnia**

The article presents modern data on the needs of pregnant women and fetuses in vitamins and microelements and the appropriateness and necessity of using vitamin-mineral complexes as accompanying medications. Here is presented the information on the optimal doses of vitamin and mineral supplements and recommended terms for their use.

**Key words:** pregnancy, pregravid preparation, vitamin and mineral complexes, folic acid, vitamin D, fetal neural tube defect.



# Елевіт® Пронаталь – вітамінно-мінеральний комплекс з потужною доказовою базою\*

- На **92%** знижує ризик розвитку дефектів нервової трубки\*
- На **58%** знижує ризик розвитку вад серця\*
- На **79%** знижує ризик розвитку вад сечостатевої системи\*
- На **81%** знижує ризик розвитку вад кінцівок\*



\*Czeizel A.E. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. Paediatr Drugs. 2000 Nov-Dec; 2 (6): 437–449.

Реклама лікарського засобу для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Повну інформацію наведено в інструкції для застосування препарату. РП № UA/9996/01/01 від 01.08.2014. ТОВ «Байер», 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б. У макеті використано графічне (художнє) зображення. L.UA.MKT.CH.06.2018.0202

\*\* Згідно з результатами дослідження, проведеного компанією Nicholas Hall Group of Companies за даними 2016 року, оприлюдненими 13 квітня 2017 року.

**Романенко Тамара Григорьевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МОЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com

**Жалоба Галина Николаевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МОЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Стаселович Лариса Юрьевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МОЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Довбня Татьяна Витальевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МОЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- National Institute for Health and Care Excellence, 2014. Maternal and child nutrition (PH11) [online]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph11>
- Ramakrishnan U et al. Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26 (suppl 1): 285-301.
- Ramakrishnan U et al. Effect of multiple micronutrient supplementation on pregnancy and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26 (suppl 1): 153-67.
- National Institute for Health and Care Excellence, 2014. Vitamin D: increasing supplement use in at-risk groups (PH56) [online]. Available: <http://www.nice.org.uk/guidance/ph56>
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2014. Healthy eating and vitamin supplements in pregnancy [online]. Available: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/patients/patient-information-leaflets/pregnancy/pi-healthy-eating-and-vitamin-supplements-in-pregnancy.pdf>
- Khoshnood B et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ* 2015; 351: h5949.
- Laurence KM et al. Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *BMJ* 1981; 282: 1509-12.
- MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-7.
- Czeizel AE et al. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Eng J Med* 1992; 327: 1832-5.
- Berry RJ et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in china. *N Eng J Med* 1999; 341: 1485-90.
- Barua S et al. Folic acid supplementation in pregnancy and implications in health and disease. *J Biomed Sci* 2014; 21: 77. M 12. De-Regil LM et al. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2015. 12. CD007950. DOI:10.1002/14651858.CD007950.pub3
- National Institute for Health and Care Excellence, 2016. Antenatal care for uncomplicated pregnancies (CG62) [online]. Available: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg62>
- Yang N et al. Effects of vitamin D supplementation during pregnancy on neonatal vitamin D and calcium concentrations: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Res* 2015; 35: 547-56 14.
- Scientific Advisory Committee on Nutrition, 2007. Update on vitamin D [online]. Available: <https://www.gov.uk/government/publications/sacn-update-on-vitamin-d-2007>
- Scientific Advisory Committee on Nutrition, 2015. Draft vitamin D and health report [online]. Available: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/447402/Draft\\_SACN\\_Vitamin\\_D\\_and\\_Health\\_Report.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/447402/Draft_SACN_Vitamin_D_and_Health_Report.pdf)
- Christesen HT et al. The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 9: 1357-67.
- Christesen HT et al. The impact of vitamin D in pregnancy on extraskelletal health in children: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 1368-80.
- Thorne-Lyman A et al. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26 (suppl 1): 75-90.
- Cooper C et al. Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health (MAVIDOS): a multiple, double-blind, randomised placebocontrolled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 393-402.
- Pérez-López FR et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2015; 103: 1278-88.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2014. Vitamin D in pregnancy [online]. Available: [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/vitamin\\_d\\_sip43\\_june14.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/vitamin_d_sip43_june14.pdf)
- Poel YHM et al. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 465-9.
- Zhang MX et al. Vitamin D deficiency increases the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2015; 7: 8366-75.
- Hathcock JN et al. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 6-18.
- Peña-Rosas JP et al. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7: CD004736. DOI:10.1002/14651858.CD004736.pub5
- Rumbold A et al. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9: CD004072. DOI:10.1002/14651858.CD004072.pub3
- Rumbold A et al. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9: CD004069. DOI:10.1002/14651858.CD004069.pub3
- National Institute for Health and Care Excellence, 2016. Antenatal care for uncomplicated pregnancies (CG 62)[online]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62>
- Haider BA et al. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 11: CD004905. DOI:10.1002/14651858.CD004905.pub
- Brough L. Effect of multiple-micronutrient supplementation on maternal nutrient status, infant birth weight and gestational age at birth in a lowincome, multi-ethnic population. *Br J Nutr* 2010; 104: 437-45.
- Czeizel A.E. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. *Paediatr Drugs*. 2000 Nov-Dec;2(6):437-49.
- Cetin I, Berti C, Calabrese S. Role of micronutrients in the periconceptional period. *Hum Reprod Update*. 2010 Jan-Feb;16(1):80-95.
- Hanson MA, Bardsley A et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: «Think Nutrition First». *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Oct; 131 Suppl 4:S213-53.
- Гуляев А.Е. Поливитамин для беременных: основанные на фактах доказательной медицины //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – М., 2014. – Т. 13, № 5. – С. 53–62.
- De-Regil et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 14, (12):CD007950. Doi:10.1002/14651858.CD007950.pub3.
- Johansen A.M., Lie R.T., Wilcox A.J., Andersen L.F., Drevon C.A. Maternal dietary intake of vitamin A and risk of orofacial clefts: a population-based case-control study in Norway. *Am J Epidemiol* 2008; 167(10): 1164–70.
- Chen K., Zhang X., Wei X.P., Qu P., Liu Y.X., Li T.Y. Antioxidant vitamin status during pregnancy in relation to cognitive development in the first two years of life. *Early Hum Dev*. 2009; 85(7): 421–7
- Ma A.G., Schouten E.G., Zhang F.Z., Kok F.J., Yang F., et al. Retinol and riboflavin supplementation decreases the prevalence of anemia in Chinese pregnant women taking iron and folic acid supplements. *J Nutr* 2008; 138(10): 1946–50.

Статья поступила в редакцию 11.10.2019

# Профілактика та лікування акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з аденоміозом

Н.Я. Скрипченко, О.М. Павлова

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

**Мета дослідження:** зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з аденоміозом в анамнезі на підставі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

**Матеріали та методи.** Проведено клініко-лабораторний і функціональний аналіз спостережень за 60 вагітними пацієнтками з аденоміозом, яких було розподілено на дві групи: групу порівняння – 30 пацієнток, які отримували загальноприйнятну лікувально-профілактичну терапію, і основну групу – 30 жінок, яких проводили за удосконаленням нами алгоритмом прегравідарної підготовки та ведення вагітності (гормональна терапія, контроль і корекція стану біоти піхви, корекція метаболічних процесів та порушень системи згортання крові, дієтотерапія за запропонованою нами методикою, корекція психоемоційних порушень, дозовані фізичні навантаження). Тридцять здорових вагітних увійшли до контрольної групи.

**Результати.** Використання удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити частоту плацентарної дисфункції, прееклампсії, передчасних пологів, аномалій пологової діяльності, внутрішньоутробного інфікування та дистресу плода, а також нормалізувати психоемоційний стан вагітних, що у сукупності покращує акушерські та перинатальні наслідки розродження.

**Заключення.** Запропонований алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити частоту порушень репродуктивного здоров'я у жінок з аденоміозом і може широко застосовуватися у практичній охороні здоров'я.

**Ключові слова:** аденоміоз, вагітність, акушерські та перинатальні ускладнення, профілактика, лікування.

Ендометріоз – мультиетіологічне гінекологічне захворювання, яке виявляють у 10–15% жінок репродуктивного віку і яке досить часто проявляється тазовим больовим синдромом та безплідністю [1, 2, 10, 11]. Дане захворювання суттєво знижує якість життя жінки, інколи навіть до інвалідизації та вимушеного видалення матки в особливо тяжких випадках для подолання больового синдрому, впливає на психоемоційний стан, відповідно являючи собою значущу медико-соціальну проблему.

Серед жінок, які страждають на безплідність, за даними різних авторів, приблизно у 60–80% виявляють генітальний ендометріоз [4, 8, 9, 12, 13].

Завдяки широкому спектру сучасних діагностичних та лікувальних методик відновлення репродуктивної функції є можливим, застосування допоміжних репродуктивних технологій сприяє настанню вагітності у випадках тяжких форм генітального ендометріозу [3, 5, 7].

Самостійне настання вагітності є можливим, проте існує однаково високий ризик ускладнень як для природних вагітностей, так і для вагітностей, що настали у результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій, у жінок з

генітальним ендометріозом: зростає ризик передчасних пологів, частота прееклампсій, невиношувань, викиднів на пізніх термінах вагітності вища, у них частіше діагностують передлежання та часткове або повне прирощення плаценти.

Існує велика кількість наукових праць, які стосуються аденоміозу та ендометріозу в цілому, проте необхідна чітка систематизація отриманих знань, вироблення алгоритмів спостереження, профілактики та лікування вагітних з аденоміозом для запобігання ускладнень та акушерських чи перинатальних втрат, покращання якості життя жінок.

Усе, викладене вище, є чітким обґрунтуванням актуальності вибраного наукового напрямку.

**Мета дослідження:** зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з аденоміозом в анамнезі на підставі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети було проведено ретроспективний аналіз перебігу захворювання у 200 жінок з аденоміозом до вагітності, яким було встановлено діагноз гістероскопічно. У подальшому проведено клініко-лабораторний і функціональний аналіз спостережень за 60 пацієнтками з аденоміозом в анамнезі, яких було розподілено на дві групи: групу порівняння – 30 пацієнток, які отримували загальноприйнятну лікувально-профілактичну терапію, і основну групу – 30 жінок, яких проводили за удосконаленням нами алгоритмом прегравідарної підготовки та ведення самої вагітності. Також проведено клініко-лабораторний і функціональний аналіз спостережень за 30 здоровими вагітними, які увійшли до контрольної групи.

Загальноприйнятну лікувально-профілактичну терапію проводили відповідно до існуючих наказів та протоколів МОЗ України [6].

З метою зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з аденоміозом в анамнезі було запропоновано наступну тактику:

- гормональна терапія: мікронізований прогестерон по 100 мг двічі на добу до 36 тиж для лікування загрози переривання вагітності або загрози передчасних пологів;
- контроль і корекція стану біоти піхви;
- терапія, спрямована на корекцію метаболічних процесів: L-аргініну гідрохлорид з 28 тиж по 100 мл на добу під контролем біохімічних показників;
- корекція порушень системи згортання крові низькомолекулярними гепаринами у випадку розвитку гіперкоагуляційного синдрому та плацентарної дисфункції;
- дієтотерапія за запропонованою нами методикою: споживання їжі 5 разів на день, часовий проміжок між прийомами їжі не перевищує 4 год, остання страва – не пізніше 19:00, об'єм м'яса (виключивши жирні сорти) – до 200 г на день, збільшити об'єм овочів – дві овочеві страви на день, одна обов'язкова фруктова страва на день, перевагу надавати органічній їжі (для

зменшення шкідливого впливу пестицидів), рослинній олії, максимально зменшити споживання цукру, солодкого, штучних напоїв, виключити алкоголь, каву (з метою зниження рівня власного естрогену, фіто- та ксеноестрогенів);

- корекція психоемоційних порушень (розроблений комплекс включав індивідуальні первинну консультацію і подальші бесіди з психологом інституту у терапевтичних цілях, спрямованих на зниження психоемоційного напруження; призначення натуропатичної седативної терапії (екстракт валеріани лікарської по 1 таблетці 3 рази на день per os, екстракт пасифлори по 1 таблетці 3 рази per os або комплексні седативні натуропатичні препарати в аналогічних дозах);

- дозовані фізичні навантаження (йога для вагітних та прогулянки на свіжому повітрі за відсутності загрози переривання вагітності та загрози передчасних пологів) з метою покращання процесів обміну.

У комплекс проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, функціональні, мікробіологічні та статистичні методи.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати ретроспективного аналізу свідчать, що порушення репродуктивної функції у жінок з аденоміозом діагностують у віці  $32,7 \pm 3,4$  року, у структурі переважає вторинна безплідність (80,0%) порівняно з первинною (20,0%) із середньою тривалістю  $5,1 \pm 2,1$  року. Аденоміоз 1-го ступеня становить 82,0% порівняно з 2-м ступенем – 18,0% відповідно. Безплідність у жінок з аденоміозом розвивається на тлі:

- патології ендометрія (гіперплазія – 92,6% та поліпи – 7,4%);

- різних порушень менструальної функції (92,0%);
- дисгормональних захворювань грудних залоз (68,0%);
- хронічних запальних процесів органів малого таза (66,0%).

Частота відновлення репродуктивної функції у жінок з аденоміозом при використанні удосконаленого нами алгоритму становить 36,0% (проти 31,0% – при загальноприйнятій методиці), рівень використання допоміжних репродуктивних технологій дорівнював 58,3% (80,6% – при загальноприйнятій методиці).

Середній вік жінок з аденоміозом коливався у межах 31–32 років (група порівняння –  $31,8 \pm 2,2$  року і основна група –  $31,2 \pm 2,1$  року), при тому, що у контрольній групі цей показник становив  $29,3 \pm 2,1$  року.

Під час вивчення тривалості основного захворювання відзначено, що цей показник був ідентичний в основній групі і групі порівняння і становив  $3,5 \pm 0,3$  року.

Серед використовуваних лікувально-профілактичних заходів необхідно зазначити застосування антибактеріальної і протизапальної терапії у всіх випадках, а крім того, високу частоту різноманітних варіантів гормональної корекції (група порівняння – 83,3% і основна група – 86,7%), у контрольній групі гормональної корекції потребувало лише 13,3% вагітних. Отримані результати свідчать про істотні складності під час ведення жінок з аденоміозом, що було зумовлено тривалістю захворювання, вираженою клінічною симптоматикою і використанням цілого комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Підтвердженням особливостей клінічного перебігу гестаційного періоду є високий рівень різноманітних ускладнень під час розродження, причому всі ці ускладнення є взаємозалежними:

- передчасний розрив плодових оболонок (контрольна група – 6,7%, група порівняння – 33,3% і основна група – 13,3%);

- передчасні пологи (група порівняння – 20,0% і основна група – 6,7%);

- аномалії пологової діяльності (контрольна група – 3,3%, група порівняння – 20,0% і основна група – 6,7%);

- дистрес плода (контрольна група – 3,3%, група порівняння – 20,0% і основна група – 13,3%);

- акушерські кровотечі (контрольна група – 3,3%, група порівняння – 13,3% і основна група – 6,7%).

Серед різноманітних видів допомоги і оперативних втручань у контрольній групі було чотири (13,3%) випадки пологодимпульсації, один (3,3%) випадок програмованих пологів і два (6,7%) випадки операції кесарева розтину. Порівняно з цим у жінок групи порівняння на тлі високого ступеня перинатального ризику та більшого відсотку ускладнень під час вагітності та пологів відзначений високий рівень кесаревих розтинів (80,0%). У структурі показань до кесарева розтину також були наявні певні розбіжності між контрольною групою і групою жінок з аденоміозом в анамнезі. Так, якщо у контрольній групі по одному випадку було зафіксовано дистрес плода і аномалії пологової діяльності відповідно, то у вагітних групи порівняння були наступні показання – серед 24 (80,0%) випадків абдомінального розродження було 10 (41,7%) випадків поєднання тривалої безплідності (більше 3 років) та плацентарної дисфункції; 6 (25,0%) випадків аномалій пологової діяльності; 6 (25,0%) випадків дистресу плода та 2 (8,3%) випадки наявності рубця на матці після попередніх оперативних втручань.

Згідно з отриманими даними, випадків перинатальних втрат у групі контролю, групі порівняння та основній групі зафіксовано не було. Практично всі новонароджені групи контролю (93,3%) народились у задовільному стані з показником за шкалою Апгар 8–10 балів. Порівняно з цим у групах жінок з аденоміозом цей показник був дещо нижче – 7–9 балів (група порівняння – 80,0% і основна – 86,7%). У жінок з аденоміозом була дещо вищою частота інтраамніонального інфікування (контрольна група – 0%, група порівняння – 20,0% і основна група – 3,3%) і затримки внутрішньоутробного розвитку плода (контрольна група – 6,7%, група порівняння – 33,3% і основна група – 13,3%).

Серед усіх методів дослідження найбільш інформативним на ранніх термінах вагітності є ультразвукова діагностика. Дослідження щодо вивчення сонографічних особливостей фетоплацентарного комплексу у жінок із аденоміозом в анамнезі проводили у II–III триместрах вагітності.

Під час оцінювання функціонального стану фетоплацентарного комплексу під час вагітності були вивчені основні клініко-лабораторні і функціональні показники у терміни 18–20, 28–30 і 38–40 тиж у зв'язку з особливостями даного стану, що виявляють у жінок з аденоміозом в анамнезі.

Згідно з отриманими даними, у жінок з аденоміозом вже у 18–20 тиж вагітності у групі порівняння діагностовано асиметричну форму затримки розвитку плода (13,3%), бради- (13,3%) і тахікардію (13,3%). Під час вивчення основних показників плацентографії і кількості навколоплідних вод у цей гестаційний термін відзначено у 13,3% спостережень випередження дозрівання плаценти на 1 позицію терміна гестації у пацієнок групи порівняння. Крім того, зафіксовано по чотири (13,3%) випадки багато- і маловоддя у цій групі. Зазначених вище порушень у контрольній та основній групах не виявлено.

Відомо, що вже у передімплантаційний період на стадії бластоцисти клітини зародка секретують прогестерон, естрадіол та хоріонічний гонадотропін, що має велике значення для нідації. У процесі органогенезу гормональна активність плаценти зростає. Згідно із сучасним уявленням, фізіологічний перебіг періоду гестації і нормальний розвиток плода забезпечується комплексом гормональних змін, які розвиваються у системі мати–плацента–плід, що формується під час прогресуючої вагітності.

Кількісне визначення гормонів цієї системи та провідних інтерлейкінів є основою для виявлення порушення функцій фетоплацентарного комплексу і стану плода. У зв'язку із за-



значеним викликають інтерес дані про гормональні зміни та зміни рівня інтерлейкінів у вагітних з аденоміозом в анамнезі.

Згідно з отриманими даними, у вагітних із аденоміозом в анамнезі і загальноприйнятими лікувально-профілактичними заходами (група порівняння) починаючи з 18-го тижня відзначали достовірне зниження щодо контрольної групи секреції естріолу (контрольна група –  $30,5 \pm 1,2$ , група порівняння –  $20,4 \pm 2,2$  і основна група –  $31,2 \pm 2,2$ ), прогестерону (контрольна група –  $202,7 \pm 5,7$ , група порівняння –  $162,7 \pm 5,7$  і основна група –  $200,3 \pm 8,4$ ) та інтерлейкіну-6 (контрольна група –  $10,9 \pm 1,2$ , група порівняння –  $7,8 \pm 0,8$  і основна група –  $10,2 \pm 1,0$ ) при одночасному підвищенні також стосовно контрольної групи рівня ФПН- $\alpha$  (контрольна група –  $9,8 \pm 1,2$ , група порівняння –  $13,8 \pm 1,3$  і основна група –  $9,9 \pm 1,1$ ). Клінічно це проявлялось у пацієток групи порівняння наявністю симптомів загрози переривання вагітності. Синхронне зниження рівня цих трьох показників спостерігалось при загрозі переривання вагітності на тлі кров'яних виділень. Використання удосконаленого нами алгоритму в основній групі дозволило попередити порушення ендокринної системи та цитокінового статусу, що підтверджується відсутністю достовірних розбіжностей між основною та контрольною групами за усіма показниками. Це дає підстави захищати вагітних з аденоміозом в анамнезі до групи ризику розвитку плацентарної дисфункції. У зв'язку з цим гормонодіагностика функціонального стану фетоплацентарного комплексу повинна бути рекомендована всім вагітним із аденоміозом в анамнезі.

Аналізуючи отримані дані, треба зазначити, що у 28–30 тиж частота асиметричної форми затримки розвитку плода зростає (контрольна група – 3,3%, група порівняння – 20,0% і основна група – 3,3%); порушення серцевої діяльності плода у контрольній групі не діагностували, а виявляли у 20,0% спостережень у групі порівняння і у 3,3% – в основній групі. Тільки у групі порівняння фіксували субкомпенсовані форми порушень дихальних рухів плода (13,3%), його рухової активності (13,3%) і тонусу (13,3%). Дуже показовим є те, що у цих жінок відбулися передчасні пологи у 32–33 тиж макроскопічно інфікованим плодом.

Зміни з боку плаценти і навколоплідних вод у вагітних із аденоміозом в анамнезі мали більш виражений характер порівняно з попереднім терміном обстеження: частота передчасного дозрівання плаценти зростає до 20,0% у групі порівняння і до 6,7% – в основній групі. У 13,3% пацієток групи порівняння діагностували поєднане виснаження плаценти і випередження дозрівання. Порушення об'єму навколоплідних вод фіксували тільки у групі порівняння (20,0%).

Гемодинамічні порушення у цей термін гестації характеризувалися (тільки у групі порівняння щодо контрольної групи) посиленням кровотоку в артерії пуповини ( $p < 0,05$ ) і в маткової артерії ( $p < 0,05$ ) на тлі зниження кровотоку у серединномозковій артерії плода ( $p < 0,05$ ). В основній групі достовірні розбіжності щодо контрольної групи були відсутні ( $p > 0,05$ ).

Стосовно ендокринних змін у 28–30 тиж вагітності, треба зазначити, що незалежно від методики лікувально-профілактичних заходів під час вагітності у пацієток основної групи та групи порівняння відзначено достовірне зниження вмісту естріолу (контрольна група –  $99,3 \pm 2,8$ , група порівняння –  $88,3 \pm 4,2$  і основна група –  $88,3 \pm 4,2$ ) і прогестерону (контрольна група –  $581,2 \pm 23,5$ , група порівняння –  $411,8 \pm 21,5$  і основна група –  $412,5 \pm 18,4$ ). Інші показники ендокринного статусу були достовірно змінені лише у групі порівняння і характеризувалися зниженням хоріонічного гонадотропіну (контрольна група –  $15,3 \pm 2,7$ , група порівняння –  $10,9 \pm 1,3$  і основна група –  $14,9 \pm 0,9$ ) і плацентарного лактогену (контрольна група –  $235,4 \pm 10,2$ , група порівняння –  $203,2 \pm 11,4$  і основна група –  $228,4 \pm 11,6$ ) при одночасному збільшенні вмісту кортизолу (контрольна група –  $628,6 \pm 18,4$ , група порівняння –  $931,5 \pm 17,9$  і основна група –  $622,2 \pm 16,6$ ).

Напередодні розродження показники функціонального стану плода характеризувалися високою частотою затримки розвитку плода (контрольна група – 6,7%, група порівняння – 33,3% і основна група – 16,7%); порушень серцевого ритму (контрольна група – 3,3%, група порівняння – 20,0% і основна група – 13,3%), суб- і декомпенсованих порушень дихальних рухів плода (контрольна група – 3,3%, група порівняння – 33,3% та основна група – 13,3%) і рухової активності плода (контрольна група – 3,3%, група порівняння – 33,3% і основна група – 13,3%); а також змінами з боку тонусу плода (контрольна група – 3,3%, група порівняння – 20,0% і основна група – 13,3%).

Під час оцінювання основних змін з боку плаценти і об'єму навколоплідних вод виявлено підвищення частоти передчасного дозрівання плаценти з одночасною патологією міометрія у зоні плацентарної (контрольна група – 6,7%, група порівняння – 20,0% і основна група – 13,3%) і поєднання виснаження плаценти з випередженням дозрівання (тільки у групі порівняння – 13,3%) та високого рівня маловоддя (контрольна група – 3,3%, група порівняння – 13,3% і основна група 3,3%) і багатоводдя (контрольна група – 3,3%, група порівняння – 13,3% і основна група – 3,3%).

Ураховуючи описані вище зміни у пацієток, які отримували загальноприйнятими лікувально-профілактичними заходами, було відзначено подальшу зміну матково-плацентарно-плодово-кровоотоку, що підтверджується зниженням коефіцієнта достовірності з 0,05 у 28–30 тиж до 0,01 напередодні розродження. Порівняно з цим у жінок, які отримували лікування за удосконаленою нами методикою, зміни гемодинаміки мали достовірний, але не такий виражений характер ( $p < 0,05$ ).

Отримані дані свідчать, що характер ендокринологічних порушень у пацієток з аденоміозом в анамнезі, які отримували загальноприйнятими лікувально-профілактичними заходами, також змінився у бік прогресивного зменшення рівня естріолу ( $p < 0,01$ ) і хоріонічного гонадотропіну ( $p < 0,01$ ) і збільшення вмісту кортизолу ( $p < 0,01$ ), а решта показників були однаково знижені як в основній групі, так і у групі порівняння щодо контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Показники цитокінового статусу залишалися достовірно зміненими при використанні загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів у групі порівняння щодо контрольної групи ( $p < 0,05$ ). В основній групі показники цитокінового статусу не мали достовірних розбіжностей стосовно контрольної групи ( $p > 0,05$ ).

Отже, функціональний стан фетоплацентарного комплексу у жінок з аденоміозом в анамнезі, які отримували загальноприйнятими лікувально-профілактичними заходами, характеризується високим рівнем порушень з боку функціонального стану плода, плаценти і об'єму навколоплідних вод на тлі виражених гемодинамічних та ендокринних порушень, в основному субкомпенсованого характеру, але у низці випадків – і декомпенсованими змінами, що призвело до високої частоти оперативного розродження у цій групі.

Результати проведених мікробіологічних досліджень свідчать, що до спектра виділеної мікрофлори входить 12 видів бактерій. Найчастіше у складі асоціацій виявляли стафілокок епідермальний та кишкову паличку, стафілокок епідермальний та гриби роду Кандіда. Серед виділених видів кокової мікрофлори з найбільшою частотою висівали стафілокок епідермальний та різні види стрептокока; ентеробактерії у складі асоціації найчастіше були представлені кишковою паличкою або клебсієлою. Зі значною частотою висівали коринебактерії. Частота виявлення грибів роду Кандіда становила 26,7–36,7%. Негативне значення має контамінація статевих органів гемолітичним стафілококом та стафілококом епідермальним з гемолітичними властивостями. Частота виявлення цих видів бактерій була 26,7%. Дані види мікроорганізмів мають фактори вірулентності: ендотоксини, різні ферменти (муциназа, еластаза, колагеназа, нейрамінідаза), що сприяють їхній інвазії у тканини та виникненню запальної

реакції. Наявність бактерій, які мають патогенні властивості, супроводжується вивільненням різних клітин лімфо- і моноклінів, інтерферонів, туморнекротичного фактора та інших речовин, які потенціюють індукцію пологів.

Для лікування застосовували препарати широкого спектра дії (з антибактеріальною та антимікотичною дією, оскільки виключно бактеріального вагінозу або кандидозного вагініту без бактеріальної флори виявлено не було) у формі вагінальних супозиторіїв для уникнення системного впливу на організм вагітної. Курс лікування тривав від 6 до 12 днів залежно від типу збудника та його титру, а також призначали пробіотик, до складу якого входять спеціальні лактобактерії (*B.coagulans*) у формі спор (120 млн). Додатково до його складу включено вітаміни В<sub>9</sub> (1,5 мг) і В<sub>12</sub> (15 мкг), які створюють сприятливі умови для відновлення клітин слизової оболонки кишечника і особистої корисної мікрофлори. Після лікування призначали додаткове обстеження для перевірки ефективності лікування.

У зв'язку з тим, що сучасне життя характеризується прискоренням темпу, інформаційним перевантаженням, екологічними змінами, зростанням емоційного перенапруження та іншими факторами, вагітність також може бути одним із чинників емоційного дисбалансу: тривалий стрес, зумовлений страхом закінчення вагітності, може виснажувати адаптаційні резерви жіночого організму. У літературі є небагато робіт, присвячених цьому питанню, вони в основному стосуються невагітних жінок, тому важливо вивчити психологічний профіль вагітних з аденоміозом. З огляду на те, що нервово-психічне напруження спричинює вегетативні порушення і посилення функції надниркових залоз, організм відповідає на стресові ситуації синтезом гормонів і медіаторів стресу, які є маркерами його адаптаційних можливостей. Вивчення рівнів цих гормонів має особливе значення.

Отримані результати досліджень свідчать, що 85% вагітних з аденоміозом мають виражену симптоматику: у них фіксували скарги на підвищені втомлюваність і дратівливість, порушення сну, нестійкість настрою, плаксивість, зниження працездатності. Підвищений рівень тривожності у зв'язку з можливістю передчасних пологів або їхнього несприятливого закінчення відзначали у 62% жінок із аденоміозом. Серед здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності тільки 2 (6,7%) мали скарги невротичного характеру, і в цілому профіль особи здорових вагітних характеризується психічною рівновагою, емоційною стійкістю і низьким ступенем занепокоєння.

Отримані результати свідчать про значні зміни у показниках стресостійкості у вагітних з аденоміозом у разі виникнення загрози передчасних пологів. З отриманих даних встановлено, що у здорових вагітних спостерігається високий рівень індексу стресостійкості – 50% і помірний рівень – 30%. У вагітних з аденоміозом високий рівень відзначений лише у

2 (3,3%) жінок і помірний – у 14 (23,3%). Показник низького рівня стресостійкості у жінок основної групи та групи порівняння становив 73,3% (44 вагітних).

Відхилення у психоемоційному стані у жінок з аденоміозом в анамнезі і загрозою передчасних пологів супроводжувалося порушеннями вмісту стресових гормонів: у вагітних з аденоміозом показники концентрації кортизолу, серотоніну і адреналіну характеризуються підвищенням, а екскреція норадреналіну – зниженням щодо показників контрольної групи. Отримані дані свідчать про зміни стресреалізуючих і стреслімітувальних систем у вагітних з аденоміозом. Підвищення рівня кортизолу і серотоніну в крові свідчить про посилення напруження компенсаторно-приспосовувальних можливостей організму, спрямованих на посилення метаболічних процесів у материнському організмі.

Залежно від проведеної терапії дані щодо психоемоційного стану жінок змінювалися. Так, під впливом запропонованого лікування у жінок із аденоміозом показники стресостійкості покращилися під дією призначеної розробленої терапії. Достовірно збільшилась кількість вагітних із високим рівнем стресостійкості в основній групі, а кількість жінок з низьким рівнем зменшилася ( $p < 0,05$ ). Рівень кортизолу у вагітних, які отримували запропоновану корекцію, достовірно зменшувався, так само, як і рівень адреналіну та серотоніну, а концентрація норадреналіну зростала. Тобто, показники рівня гормонів стресу після запропонованої корекції були ближчими до показників у здорових вагітних, але напруження психоемоційного стану у вагітних з аденоміозом залишалось, рівень гормонів стресу не досягав показників здорових жінок.

Використання удосконаленого нами алгоритму лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити частоту плацентарної дисфункції на 26,7%; преєклампсії – на 16,7%; передчасних пологів – на 13,3%; аномалій пологової діяльності – на 13,3%; внутріньоутробного інфікування – на 13,3% та дистресу плода – на 6,7%, а також нормалізувати психоемоційний стан вагітних, що у сукупності покращує акушерські та перинатальні наслідки розродження.

## ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень свідчать про негативний вплив аденоміозу на стан репродуктивного здоров'я жінок. Вирішення цієї наукової проблеми вимагає комплексного і поетапного підходу, починаючи з ефективної діагностики жіночої безплідності і закінчуючи адекватною профілактикою акушерських і перинатальних ускладнень. Запронований алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити частоту порушень репродуктивного здоров'я у жінок з аденоміозом і може широко застосовуватися у практичній охороні здоров'я.

коррекция метаболических процессов и нарушений системы свертывания крови, диетотерапия по предложенной нами методике, коррекция психоэмоциональных нарушений, дозированные физические нагрузки). Тридцать здоровых беременных вошли в контрольную группу.

**Результаты.** Использование усовершенствованного алгоритма лечебно-профилактических мероприятий позволяет снизить частоту плацентарной дисфункции, преэклампсии, преждевременных родов, аномалий родовой деятельности, внутриутробного инфицирования и дистресса плода, а также нормализовать психоэмоциональное состояние беременных, что в совокупности улучшает акушерские и перинатальные исходы родоразрешения.

**Заключение.** Предложенный алгоритм диагностических и лечебно-профилактических мероприятий позволяет снизить частоту нарушений репродуктивного здоровья у женщин с аденомиозом и может широко применяться в практическом здравоохранении.

**Ключевые слова:** аденомиоз, беременность, акушерские и перинатальные осложнения, профилактика, лечение.

## Профилактика и лечение акушерских и перинатальных осложнений у женщин с аденомиозом

**Н.Я. Скрипченко, Е.М. Павлова**

**Цель исследования:** снижение частоты акушерских и перинатальных осложнений у женщин с аденомиозом в анамнезе благодаря усовершенствованию и внедрению алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

**Материалы и методы.** Проведен клинико-лабораторный и функциональный анализ наблюдений за 60 беременными пациентками с аденомиозом, которые были распределены на две группы: группу сравнения – 30 пациенток, получавших общепринятую лечебно-профилактическую терапию, и основную группу – 30 женщин, которых проводили по усовершенствованному нами алгоритму прегравидарной подготовки и ведения беременности (гормональная терапия, контроль и коррекция состояния биоты влагалища,

## Prevention and treatment of obstetric and perinatal complications in women with adenomyosis

**N.J. Skrypchenko, O.M. Pavlova**

**The objective:** to reduce the frequency of obstetric and perinatal complications in women with adenomyosis in anamnesis, based on the improvement and implementation of the algorithm for diagnostic, treatment and preventive measures.

**Materials and methods.** Clinical, laboratory and functional analysis of observations on 60 pregnant patients with adenomyosis was conducted, who were divided into two groups: the comparison – 30 patients who received the commonly used treatment and prophylactic measures and the main – 30 women who received our advanced algorithm for pregravid preparation and pregnancy (hormonal therapy, control and correction of the vaginal biota state, correction of metabolic processes and disorders

of the blood coagulation system, diet therapy according to the method proposed by us, correction of psycho-emotional disorders, physical activity dose). 30 healthy pregnant women formed a control group.

**Results.** The use of advanced treatment and prophylactic measures algorithm can reduce the frequency of placental dysfunction, preeclampsia, premature births, abnormalities in labor, intrauterine infection and fetal distress, as well as normalize the psycho-emotional state of pregnant women, which in aggregate can improve obstetric and perinatal consequences of childbirth.

**Conclusion.** The requested algorithm for diagnostic and therapeutic and prophylactic measures can reduce the incidence of reproductive health in women with adenomyosis and can be widely used in practical health care.

**Key words:** adenomyosis, pregnancy, obstetric and perinatal complications, prevention, treatment.

### Сведения об авторах

**Скрипченко Наталья Яковлевна** – Отделение внедрения и изучения эффективности современных медицинских технологий в акушерстве и перинатологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-67, (044) 483-26-32. *E-mail: ipag@ukr.net*

**Павлова Елена Михайловна** – Отделение внедрения и изучения эффективности современных медицинских технологий в акушерстве и перинатологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (095) 282-37-07. *E-mail: pavlova.helena@ukr.net*

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Адамян Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. – М.: Медицина, 2016. – 411 с.
- Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз / Э.К. Айламазян, В.В. Потин, М.А. Тарасова // Гинекология от пубертата до постменопаузы. – М.: МЕД-пресс-информ, 2017. – С. 284–302.
- Гнатко О.П. Оцінка якості життя у жінок з ендометріозом яєчників / О.П. Гнатко, М.В. Самойлова // Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – Т. 15, № 2, ч. 1 (58). – С. 60–63.
- Коган Е.А. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений / Е.А. Коган, Е.О. Арокова, А.Л. Уняня // Пространство и время. – 2017. – № 1 (27). – С. 251–259.
- Корчинська О.О. Ендометриоз як одна із сучасних проблем у гінекології та акушерстві (аналітичний огляд наукової літератури) / О.О. Корчинська, А.М. Маштепа, У.В. Волошина [та ін.] // Україна. Здоров'я нації. – 2015. – № 2 (34). – С. 104–115.
- Наказ МОЗ України від 06.04.2016 р. № 319 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при генітальному ендометріозі (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Тактика ведення пацієнтки з генітальним ендометріозом».
- Прудніков П.М. Порівняльні аспекти впливу різних методів лікування генітального ендометріозу на якість життя / П.М. Прудніков // Здоровье женщины. – 2017. – № 9. – С. 97–100.
- Уняня А.Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин / А.Л. Уняня // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 6–11.
- Червак Н.М. Ендометриоз: стан проблеми / Н.М. Червак // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2017. – № 8 (83). – С. 2–7.
- Baraňao R.I. Thinking about Endometriosis / R.I. Baraňao // SAEGRE Magazine. – 2015. – Vol. XXII, No 1. – P. 6–9.
- Johnson N. Consensus on current management of endometriosis / N. Johnson, L. Hummelshoj // Hum Reprod. – 2013. – No 28. – P. 1552–1568.
- Huhtinen K. Pathogenesis of endometriosis / K. Huhtinen, A. Perheentupa, M. Poutanen [et al.] // Duodecim. – 2017. – Vol. 127, No 17. – P. 1827–1835.
- Nezhat C. Endometriosis: ancient disease, ancient treatments / Nezhat C., Nezhat F., Nezhat C. // Fertility and Sterility. – 2016. – Vol. 98, Is. 6, Supplement. – P. S1-S62.

Статья поступила в редакцию 09.01.2019

# Харчування матері як індикатор метаболічного контролю вагітності

І.А. Жабченко, С.В. Тертична-Телюк, О.Р. Сюдмак

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

У статті наведено сучасні дані щодо впливу харчування матері на перебіг та результат вагітності. Відзначено негативний вплив як недостатнього, так і надмірного харчування на перебіг вагітності та здоров'я потомства. Визначено роль низки метаболічних маркерів на час настання пологів і ступінь зрілості плода. Запропоновано шляхи корекції виявлених порушень метаболічного контролю вагітності.

**Ключові слова:** вагітність, харчування, метаболічні маркери, стан плода, корекція.

*«Лише після того,  
як буде розгадано чинники, що  
лежать в основі недоношеності,  
стане можливим здійснити будь-які  
розумні спроби попередження цього!»  
проф. Істман, 1947 р.*

Успішна вагітність у жінки проходить ризикований шлях від запліднення яйцеклітини і імплантації через тривалий період збільшення плаценти та росту плода і до розродження. Слід зазначити, що доля заплідненої яйцеклітини далеко від безпечної, оскільки 30–50% запліднених яйцеклітин не імплантуються зовсім або гинуть у найближчі терміни після запліднення, а навіть серед успішно імплантованих яйцеклітин кожна п'ята гине до пологів.

У кінцевому результаті це призводить до невтішної демографічної статистики: навіть у розвинених країнах світу близько 10% пологів – передчасні, при цьому у 5% новонароджених маса тіла не відповідає терміну гестації, а 3% дітей мають більше одного вродженого дефекту [3].

На жаль, показники передчасного народження не мають тенденції до зниження у всьому світі, а причини цього залишаються до кінця не вивченими, незважаючи на численні дослідження у даному напрямку. Водночас передчасно народжені діти з низькою масою тіла мають підвищені ризики розвитку багатьох хвороб.

Саме низька маса тіла при народженні – це підвищений ризик виникнення різних захворювань у дорослому віці (порушення функцій нервової системи, метаболізму інсуліну / глюкози, підвищення артеріального тиску тощо).

Останнім часом стає відомою низка доказів того, що недостатнє і неповноцінне харчування матері здатне вплинути на перебіг вагітності, її результати та передчасне завершення.

У «Рекомендаціяx ВООЗ з надання допологової допомоги задля формування позитивного досвіду вагітності» (2017) у якості беззаперечно корисної рекомендації з доведеною ефективністю представлено наступне: «У групах населення, що страждають від недостатнього (за якісним складом та загальною калорійністю) харчування, навчання підвищенню енергетичної цінності щоденного раціону та споживання білка *знижує частоту народження дітей з низькою для гестаційного віку масою тіла.*

...У групах населення, що страждають від недостатнього харчування, прийом збалансованих харчових білково-енергетичних добавок *знижує число мертвонароджень та народження з низькою для гестаційного віку масою тіла.*

...Щоденне вживання внутрішньо препаратів заліза у дозі 30–60 мг та фолієвої кислоти 400 мкг вагітними *дозволяє знизити частоту післяпологового сепсису, передчасних пологів*

*та народження дітей з низькою для гестаційного віку масою тіла»* [2].

Окрім загальновідомих даних щодо ролі харчового раціону у формуванні плода, плаценти та стану новонародженого, існують ще так звані сигнали-регулятори метаболізму вагітної та плода, серед яких значна роль належить *кортикотропін-релізінг-гормону (КРГ).*

У вагітних сироватковий КРГ визначається до кінця I триместра і зростає аж до пологів, до рівня, здатного стимулювати гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему матері. Протягом тривалого терміну гестації плацента також виробляє КРГ-зв'язувальний протеїн (КРГ-ЗП), який інактивує КРГ у материнській циркуляції. Наприкінці вагітності у нормі рівень КРГ-ЗП знижується. Отже, передчасні пологи можуть бути пов'язані не тільки з передчасним підвищенням КРГ у сироватці крові матері, але також і з раннім зниженням рівня КРГ-ЗП [3].

Добре відомим є факт того, що передпологове підвищення кортизолу у надниркових залозах плода є важливим для дозрівання органів плода, особливо легенів і нирок. Водночас на сьогодні доведено, що кортизол впливає на гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему плода і екстрагіпоталамічні ділянки мозку, а утворення кортизолу у плода стимулює подальшу продукцію КРГ плацентою. Отже, у людини сироватковий кортизол і КРГ корелюють, а глюкокортикоїди керують продукцією КРГ плаценти напряму, шляхом зв'язку плаценти з гіпофізом і наднирковими залозами плода. Помічено, що у жінок, у яких надалі відбуваються передчасні пологи, у середині вагітності відзначався підвищений рівень КРГ, і темп підвищення КРГ у них значно прискорювався.

Виникає припущення, що події, які відбуваються на ранніх термінах вагітності, визначають час народження, і в цьому берє участь система КРГ–кортизол.

Голодування матері сьогодні розглядається як незалежний фактор ризику настання передчасних пологів. На жаль, у світі є багато регіонів, де ця проблема є досить актуальною, і нашу країну вона не оминула. Наявність військових конфліктів, великої кількості вагітних–переміщених осіб, що виношують дитину в умовах хронічного стресу та недостатнього і неякісного харчування, робить питання передчасного народження дітей з недостатньою масою тіла важливим та гострим.

Так, у дослідженнях на тваринах було встановлено, що грубі порушення харчування на ранніх термінах вагітності провокували прискорене дозрівання гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи плода, при цьому наставали передчасні пологи. Відомо, що голодування, навіть коротке, призводить до підвищення секреції глюкокортикоїдів, а при енергетичному дефіциті з метою зниження маси тіла – змінюється циркадний ритм секреції глюкокортикоїдів. Вагітність водночас асоційована зі станом гіперсекреції інсуліну, з периферійною інсулінорезистентністю і відносною гіпоглікемією, а вагітні є більш чутливими до кетонемії після короткого періоду голодування. І це правильно як для худих, так і для вагітних з ожирінням (Hobel and Culhane, 2003) [5].

Херрманн та співавтори (2001) досліджували КРГ сироватки крові матері при голодуванні у 237 вагітних: жінки, які перебували без їжі 13 год і більше, мали більш високі рівні КРГ у сироватці крові, при цьому був виявлений зворотний лінійний зв'язок між КРГ і терміном гестації під час пологів. Було виявлено, що відсутність їжі протягом 13 год підвищує ризик розвитку передчасних пологів у 3 рази [6].

Отже, встановлено, що голодування і визначений метаболічний маркер ризику передчасних пологів (підвищений рівень КРГ) для вагітних є взаємопов'язаними.

Ще одним відомим *сигналом-регулятором* метаболізму вагітної і плода є *лептин*.

Лептин – це гормон енергетичного гомеостазу та регулятор споживання їжі, що володіє важливими функціями у багатьох процесах репродукції: настанні статевого дозрівання, у чоловічій і жіночій фертильності, у фолікулогенезі в яєчниках, в імплантації яйцеклітини, у зростанні плода та його розвитку.

Лептин сигналізує нервовій системі про критичну кількість запасу жирової тканини, необхідної для секреції ГТРГ і пубертатної активності гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи. Саме низькі рівні лептину пов'язані з перериванням вагітності, а вкрай високі його рівні відзначаються під час вагітності, ускладненої цукровим діабетом і преєклампсією.

У людини лептин виробляється в обох частинах плаценти і є важливим елементом метаболізму як матері, так і плода.

Загалом вагітність розглядають як стан гіперлептинемії з лептинрезистентністю. Відомо, що рівень материнського лептину стрімко знижується під час пологів, а концентрація сироваткового лептину корелює з жировою масою матері як протягом вагітності, так і після пологів, що може бути однією з причин високої частоти переносування вагітності у жінок з ожирінням [3].

Помічено, що при великій масі плода визначається вищий рівень лептину, а при багатоплідних вагітностях більший за масо-ростовими показниками близнюк має більш високий рівень циркулюючого лептину. Лептин крові пупкового канатика пов'язаний з довжиною тіла і окружністю голови новонародженого. Доведено, що лептин чинить ендокринну, аутокринну і паракринну дію, виконує важливу функцію у регуляції росту і розвитку плода, тобто є сигналом / маркером цих процесів. Отже, лептин є незалежним прогностичним фактором розміру плода.

Цікавим виявився факт того, що лептин і КРГ проявляють функціональну взаємодію. Так, КРГ виступає у ролі медіатора для анорексигенного ефекту лептину: у мишей введення лептину зменшує споживання їжі і знижує масу тіла, але при одночасному введенні КРГ даний ефект помітно слабшає. Енергетичне обмеження під час вагітності у тварин призводить до збільшення жирової тканини, більш високих концентрацій циркулюючого лептину і більш високого споживання їжі у дитинчат [3, 5].

Також лептин пов'язаний з *інсуліном*, *інсуліноподібним фактором росту (ІПФР)* і *гормоном росту*, які також виступають у ролі *сигналів-регуляторів* метаболізму вагітної і плода.

Затримка росту плода при енергетичному обмеженні є результатом порушення контролю розподілу кисню й енергетичних молекул між матір'ю і плодом. Доступ плода до кисню і енергетичних молекул визначається можливостями судин плаценти (так звана обмінна поверхня).

Система ІПФР (інсулін, ГР- та ІПФР-зв'язані протеїни) є критичною ланкою у процесах росту і розвитку плода. На пізніх термінах гестації основним фактором росту плода виступає ІПФР-1, що продукується печінкою й іншими тканинами плода, головним же ембріональним фактором росту є ІПФР-2. Відомо, що ІПФР-1 корелює з розміром плода та плаценти, а гіпоксія спричинює підвищення ІПФР-зв'язаного протеїну-1 у плода, знижуючи доступність ІПФР, порушуючи таким чином його збільшення [3, 6].

У якості наступного *енергетичного регулятора вагітності* в організмі людини виступає *L-карнітин*.

Саме L-карнітин контролює енергетичний обмін (продукцію мітохондріями АТФ), метаболізм ліпідів та пов'язані з цим інші види обміну речовин. Зі збільшенням терміну гестації у плаценті зростає кількість мітохондрій, що приводить до збільшення вкладу електронно-транспортних ланцюгів мітохондрій плаценти у процеси генерації АФК (активних форм кисню).

Плацента є центром енергетичного метаболізму, важливого як для плода, так і для материнського організму. При недостатній функції L-карнітину виснажуються окремі ланки антиоксидантного захисту, що провокує розвиток системного окиснювального стресу організму. Так, при преєклампсії, гестаційному цукровому діабеті та ожирінні відзначено надмірне утворення активних форм кисню і посилення окиснювального стресу. Як наслідок цих процесів – розвиток плацентарної недостатності і невиношування вагітності.

Як відомо, через плаценту до плода надходять всі життєво необхідні для його розвитку поживні речовини (глюкоза, амінокислоти, жирні кислоти, мікроелементи, вітаміни). Карнітин надходить до плода з кровотоку матері через плаценту активним транспортом за участю іонів натрію. При цьому концентрація карнітину у крові плода вища, ніж у крові матері.

У сучасному світі у результаті дії багатьох факторів серед вагітних все більше діагностують симптоми плацентарної дисфункції (ПД). Неповноцінне функціонування плаценти призводить до небажаних наслідків для плода, починаючи від розвитку синдрому затримки росту плода (СЗРП) і закінчуючи низкою захворювань [1, 4].

L-карнітин є головним кофактором обміну жирних кислот (ЖК) у клітинах, оскільки відіграє роль основного переносника довголанцюжкових жирних кислот до мітохондрій, де відбувається їхнє бета-окиснення до ацетил-CoA з наступним утворенням АТФ (1 молекула ЖК дає від 128 до 164 молекул АТФ).

Окрім зазначених функцій, L-карнітин:

- виводить з цитоплазми клітин метаболіти і токсичні речовини;
- покращує метаболічні процеси;
- чинить нейро-, гепато- та кардіопротекторну дію;
- підвищує працездатність, прискорює ріст;
- сприяє збільшенню м'язової маси і зниженню кількості жиру в адипоцитах та нормалізації основного обміну при гіпертиреозі;
- зменшує симптоми фізичного і психічного перенапруження;
- підвищує концентрацію уваги.

При інтенсивному фізичному навантаженні і заняттях спортом карнітин збільшує витривалість, підвищує поріг больової чутливості м'язів, оптимізує роботу скелетних м'язів та серцевого м'яза, сприяє зменшенню ішемії міокарда та обмеженню інфарктної зони, стимулює клітинний імунітет.

L-карнітин є фізіологічною речовиною для організму людини, він синтезується в організмі у печінці, нирках і мозковій тканині. Ендогенний синтез L-карнітину забезпечує лише 10–25% добової потреби, решту організм повинен отримувати із зовнішніх джерел – з їжею (яловичина, м'ясо качки, свинина, молочнокислі продукти, вершки) або ліками. У разі порушення балансу між постачанням L-карнітину ззовні та його потребою формується вторинна *карнітинова недостатність*, яка проявляється порушеннями в енергетичному обміні та клітинному метаболізмі в цілому.

Основні ознаки дефіциту L-карнітину:

- швидка стомлюваність;
- знижена працездатність, астенія;
- м'язова слабкість, гіпотонія і гіпотрофія;
- зниження фізичної, психомоторної і розумової активності;
- сонливість або дратівливість;
- порушення функції серця і печінки;
- жирова дегенерація тканин;
- зниження імунітету;
- часті інфекційні захворювання.

Останніми роками з'явилась нова інформація щодо ролі L-карнітину при заплідненні. З'ясувалось, що проникнувши при заплідненні зі сперматозоїду до яйцеклітини, карнітин активує в ній генетичні механізми синтезу власного карнітину, у міру накопичення якого починають працювати ферментні системи життєзабезпечення зародка, запускаючи про-

цес його росту. У ході розвитку плода новоутворені клітини, у тому числі і нервові, мають можливість синтезувати свій карнітин, який вони виробляють (під генетичним контролем) протягом усього свого життя у кількостях, необхідних для виконання своїх функцій, підтриманні метаболічних процесів на даному рівні розвитку тканини і її збереження [1].

Щодо ролі L-карнітину для розвитку плода відомо наступне: у збідненому киснем і глюкозою середовищі, в якому розвивається плід, енергетичні можливості гліколізу обмежені, і основним джерелом матеріалу слугують жирні кислоти. Жирнокислотний тип метаболізму здатний функціонувати при низькому напруженні кисню у тканинах, що попереджає розвиток біоенергетичної гіпоксії, але вимагає великої кількості карнітину. Тому синтез карнітину в організмі плода та його постачання до організму матері повинні відбуватися у зростаючій прогресії, у міру зростання і розвитку, у тісному взаємозв'язку з розвитком залоз внутрішньої секреції.

Наслідками недостатності карнітину в організмі матері у період вагітності для дітей першого року життя можуть стати:

- гіпотрофія і недоношеність;
- гіпербілірубінемія новонароджених;
- серцево-легенева недостатність;
- перинатальна енцефалопатія з синдромами м'язової дистонії, гіпотонії і м'язовим гіпертонусом;
- вегетативні дисфункції (відрижка, порушення терморегуляції, сну);
- підвищена нервово-рефлекторна збудливість і судомні стани;
- хронічні розлади харчування (як з дефіцитом, так і з надмірною масою тіла) у дитячому віці;
- затримка рухового і психічного розвитку [1, 4].

#### Питання матери как индикатор метаболіческого контролю беременности

**И.А. Жабченко, С.В. Тертыхная-Телюк, О.Р. Сюдмак**

В статье приведены современные данные о влиянии питания матери на течение и исход беременности. Отмечено негативное влияние как недостаточного, так и чрезмерного питания на течение беременности и здоровье потомства. Определены роль ряда метаболіческих маркеров при наступлении родов и степень зрелости плода. Предложены пути коррекции выявленных нарушений метаболіческого контроля беременности.

**Ключевые слова:** беременность, питание, метаболіческие маркеры, состояние плода, коррекция.

Добова потреба в L-карнітині становить для дорослих 200–500 мг на добу, при підвищеній потребі – до 2 г на добу, у період вагітності і лактації потреба зростає у 4–20 разів (2–6 г/добу).

Корекцію карнітинової недостатності слід проводити медикаментозно, застосовуючи препарат Алміба (Гранд Медікал Груп АГ, Швейцарія), 1 флакон орального розчину якого містить 1 г левокарнітину. Початкова доза для вагітної – 1 флакон/добу, звичайна доза для дорослого – 1–3 г/добу. Середній курс лікування становить 1–3 міс.

#### ВИСНОВКИ

Стан харчування матері впливає на перебіг та результат вагітності.

Як недостатне (голодування), так і надмірне (ожиріння) харчування може негативно вплинути на перебіг вагітності та здоров'я потомства.

Метаболічні маркери (КРГ, лептин, ПРГ, ППФР-1, -2) впливають на час настання пологів і ступінь зрілості плода.

Система ППФР відіграє головну роль у зростанні плода протягом вагітності.

Плацентарний гормон росту (ПРГ) впливає на материнсько-плацентарну взаємодію та регулюється глюкозою сироватки крові матері.

Лептин відіграє роль основного регулятора надходження їжі, є гормоном енергетичного гомеостазу.

L-карнітин контролює енергетичний обмін (продукцію мітохондріями АТФ), метаболізм ліпідів та пов'язані з цим інші види обміну речовин.

Корекція харчування, повноцінне отримання L-карнітину як речовини, що нормалізує енергообмін в організмі матері і плода, дає змогу попередити настання передчасних пологів та ЗВУРП.

#### Mother's nutrition as an indicator of metabolic control of pregnancy

**I.A. Zhabchenko, S.V. Tertychnaya-Telyuk, O.R. Sydmac**

The article provides current data on the effect of maternal nutrition on the course and outcome of pregnancy. The negative impact of both undernutrition and overnutrition on the course of pregnancy and the health of offspring was noted. The role of a number of metabolic markers at the onset of labor and the degree of maturity of the fetus. The ways of correction of revealed violations of metabolic control of pregnancy are proposed.

**Key words:** pregnancy, nutrition, metabolic markers, fetal status, correction.

#### Сведения об авторах

**Жабченко Ирина Анатольевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-90-81

Orcid ID 0000-0001-5622-5813

**Тертыхная-Телюк Светлана Викторовна** – ГУ «Луганский государственный медицинский университет», 93012, г. Рубежное, ул. Строителей, 32. E-mail: svetlana.tertychnaya@gmail.com

Orcid ID 0000-0001-6759-7604

**Сюдмак Ольга Романовна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (093) 698-72-88

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Насырова Л.В. Оптимизация лечения синдрома задержки роста плода. – М., 2008. – 28 с.
2. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности [WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2017 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Рождение ребенка, дистресс и риск болезней / Под ред. М.Л. Пауэра, Дж. Шулькина / Cambridge University Press, 2005. – М., «Трида-Х», 2010. – 264 с.
4. Adding L-carnitine to clomiphene resistant PCOS women improves the

- quality of ovulation and the pregnancy rate. A randomized clinical trial / Ismail A.M., Hamed A.H., Saso S., Thabet H.H. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014. – Sep; 180:148-52.
5. Frequency of eating during pregnancy and its effect on preterm delivery / Siega-Riz A.M., Herrmann T.S., Savitz D.A.,

- Thorp J.M. // Am.J.Epidemiol. – 2003. – Vol. 153. – P. 647–652.
6. Prolonged periods without food intake during pregnancy increase risk for elevated maternal corticotropin-releasing hormone concentrations / Herrmann T.S., Siega-Riz A.M., Hobel C.J. et al. // Am.J.Obstet.Gynecol. – 2001. – Vol. 18. – P. 403–412.

Статья поступила в редакцию 13.02.2019



GRANDMEDICAL®  
group

# АЛМІБА

## НАДАЙ ЖИТТЮ ЕНЕРГІЮ



ЗМІЦНЕННЯ

РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я



● ПРОФІЛАКТИКА СИНДРОМУ  
ЗАТРИМКИ РОЗВИТКУ ПЛОДА

1-2  
ГРАМИ  
НА ДОБУ<sup>1</sup>

● ПРИ АСТЕНИЧНОМУ  
СИНДРОМІ

1  
ГРАМ  
НА ДОБУ<sup>2</sup>

● ПРОФІЛАКТИКА ВТОРИННОЇ  
НЕДОСТАТНОСТІ  
L-КАРНІТИНУ У ВАГІТНИХ

1-2  
ГРАМИ  
НА ДОБУ<sup>1</sup>

● ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНІЙ  
ЖИРОВІЙ ХВОРОБІ  
ПЕЧІНКИ

1-2  
ГРАМИ  
НА ДОБУ<sup>3</sup>

● ПРОФІЛАКТИКА ПЕРВИННОЇ  
ТА ВТОРИННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ  
L-КАРНІТИНУ У ДІТЕЙ

1-2  
ГРАМИ  
НА ДОБУ<sup>1</sup>

● ПРИ ОЖИРІННІ ТА  
МЕТАБОЛІЧНИХ  
РОЗЛАДАХ

2-3  
ГРАМИ  
НА ДОБУ<sup>3</sup>

**Склад лікарського засобу, Алміба, 10 флаконів в упаковці.** 1 мл розчину містить левокарнітину 100 мг. **Лікарська форма.** Розчин оральний. **Фармакотерапевтична група.** Інші засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Амінокислоти та їх похідні. **Код АТС** A16A A01. **Показання для застосування.** Первинна (вроджена) недостатність карнітину. Вторинна недостатність карнітину. Кардіоміопатія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату. **Належні заходи безпеки при застосуванні.** Не слід перевищувати рекомендовані дози препарату. При виникненні побічних ефектів препарат необхідно відмінити. При призначенні розчину Алміба хворим на цукровий діабет необхідно враховувати, що до складу препарату входить натрію сахарин. **Спосіб застосування та дози.** Алмібу приймають внутрішньо за 30 хв до вживання їжі. Дорослим препарат призначають у початковій дозі 1 г на добу (10 мл), поступово підвищуючи дозу залежно від стану хворого та переносимості. Звичайна доза Алміби для дорослих становить 1-3 г (10-30 мл) на добу, розділених на 1-3 прийоми. Максимальна добова доза для дорослих становить 6 г (60 мл). Дітям Алмібу призначають, починаючи з дози 50 мг/кг на добу. Звичайні дози для дітей становлять 50-100 мг/кг на добу. Максимальна добова доза дітям становить 3 г. Середній курс лікування для дорослих та дітей становить 1-3 місяці. За необхідності курс лікування можна повторювати. У випадку первинної і вторинної карнітинової недостатності препарат приймають постійно або до усунення причини останньої. **Побічні ефекти.** Інколи при індивідуальній непереносимості можливі алергічні реакції, диспептичні розлади, біль в епігастральній ділянці, нудота. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C у захищеному від світла місці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Назва і місцезнаходження виробника.** Анфарм Еллас С.А. Схіматарі Біотіас, 32009, Греція. Р.П. № UA/12947/01/01

**Склад дієтичної добавки, Алміба, розчин оральний, 120 мл у флаконі.** 1 мл розчину містить левокарнітину 400 мг. **Рекомендації до застосування:** як допоміжний засіб при догляді за недоношеними новонародженими; при гіпотрофії і гіпотонії, респіраторному дистрес-синдромі у новонароджених; при погіршенні апетиту, дефіциті маси тіла; при проведенні гемодіалізу; при хронічних порушеннях мозкового кровообігу, деменції, когнітивних порушеннях, депресії, астенії; при підвищеному розумовому, психологічному та емоційному навантаженні; при кардіоміопатії, порушенні метаболізму міокарда при ІХС, атеросклерозі; після перенесеного інфаркту міокарда, гострого порушення мозкового кровообігу, після оперативних втручань в період реабілітації; при цукровому діабеті, легких формах тиреотоксикозу; при фізичному виснаженні, інтенсивних фізичних навантаженнях у спортсменів (як анаболік і адаптоген); при ожирінні; при неалкогольному стеатогепатиті; при плацентарній недостатності і токсикозі у вагітних жінок; при чоловічому та жіночому безплідді; при хворобах нирок, що супроводжуються підвищеною втратою карнітину; при шкірних захворюваннях. **Виробник:** Miquel Y Garriga S.L., Joaquin Costa, 18 1 a, 08930 MONGAT, Barcelona, Spain, Tel: +93469 22 66 для Grand Medical Group AG, Switzerland. **Інформація наведено у скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування препарату Алміба.**

1. Оптимізація лікування синдрому затримки росту плода. Насирова Д. В. Москва, 2008. 2. El. Astashkin, M.G. Glezer «The role of L-carnitine in the energetic metabolism of cardiomyocytes and treatment of cardio-vascular diseases» Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия №2 2012 стр 58-65. 3. Н.В. Харченко, И.Н. Скрыпник «Неалкогольная жировая болезнь печени: терапевтические возможности L-карнитина» Здоров'я України № 1 (43), березень 2017 р.

**Представник:** Представництво "Гранд Медикал Груп АГ" в Україні, 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. Тел.: +38 044 209 95 47. Інформація для професійної діяльності в галузі охорони здоров'я.

# Прогнозування прееклампсії у жінок з ендотеліальною дисфункцією

Д. О. Говсєєв

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ  
Клінічний пологовий будинок № 5, м. Київ

**Мета дослідження:** розроблення методики прогнозування прееклампсії у жінок із ендотеліальною дисфункцією.

**Матеріали та методи.** Було проведено комплексне обстеження 90 вагітних, яких було розподілено на три групи. До контрольної (1-ї) групи увійшли 30 пацієнок без ендотеліальної дисфункції, з неускладненим перебігом вагітності і пологів; до 2-ї групи – вагітні з ранньою ендотеліальною дисфункцією (n=30), гестаційний період яких перебігав без клінічних симптомів прееклампсії та у яких були виявлені легкі порушення у гемодинамічній системі мати–плацента–плід. До 3-ї групи (основної) увійшли вагітні з ранньою ендотеліальною дисфункцією (n=30), з клінічними проявами прееклампсії, вагітність яких перебігала з порушеннями у материнській і плодовій гемодинаміці і закінчилася народженням дітей з ознаками гіпоксії. Усім вагітним на термінах 6–8, 18–21, 28–31, 35–37, 38–41 тиж проводили акушерське і клініко-лабораторне обстеження, ехографічне, доплерометричне дослідження, ехокардіографію і дослідження ендотеліальної функції.

**Результати.** У вагітних з прееклампсією на тлі вихідної ендотеліальної дисфункції прослідковувалися більш виражені порушення реакції судинної стінки на компресію порівняно з контрольною групою. З ранніх термінів вагітності виявляли порушення функції ендотелію легкого і середнього ступеня тяжкості. Передвісниками розвитку прееклампсії є неадекватна реакція судинної стінки на проведення проби з ендотеліозалежною вазодилатацією у динаміці вагітності, під час якої відбувається збільшення діаметра плечової артерії менш ніж на 15% і незначне збільшення пікової швидкості систоли кровотоку. Зміна функції ендотелію у групі з розвинутою прееклампсією на терміні другий хвилі інвазії трофобласта була менше 4%. У групах з неускладненою вагітністю зміна функції ендотелію у першій половині вагітності була більше 4%. При ускладненому перебігу вагітності протягом II і III триместрів прогресивно зменшувався приріст діаметра плечової артерії, а перед пологами спостерігалася патологічна реакція ендотелію. У пацієнок контрольної групи відзначали активізацію ендотеліальної функції протягом усієї вагітності.

**Заключення.** На підставі отриманих даних був розроблений метод прогнозування розвитку прееклампсії.

**Ключові слова:** прееклампсія, ендотеліальна дисфункція, прогнозування.

Прееклампсія (ПЕ) є проблемою сучасного акушерства, посідає провідне місце у структурі материнської і перинатальної захворюваності і смертності [1, 2]. За даними ВООЗ, ПЕ становить основну частину всіх гіпертензивних порушень під час вагітності [3, 4].

Частота розвитку ПЕ залишається високою, тому що клінічний перебіг цього грізного ускладнення неоднорідний. Виділяють ранні ПЕ – частіше розвивається у молодих здорових першовагітних із обтяженим спадковим анамнезом. Характеризується тяжким перебігом і високою частотою розвитку ускладнень. Пізню ПЕ діагностують частіше у повторновагітних із ускладненим соматичним анамнезом, ускладнення роз-

виваються рідше [5–7]. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню різних аспектів ПЕ вагітних, до сьогодні немає єдиної теорії патогенезу і етіології ранньої ПЕ, особливо це стосується пацієнок з ранньою ендотеліальною дисфункцією (ЕД) на тлі екстрагенітальної патології.

В останні роки сформульована концепція, згідно з якою найважливішою патогенетичною ланкою ускладнень вагітності є тромбофілічні стани та ЕД [6, 7]. Дослідження, присвячені вивченню взаємозв'язків між ПЕ, артеріальною гіпертензією, станом гемостазу і ЕД у вагітних небагаточисельні [6, 7].

Сьогодні ПЕ розглядається як гострий ендотеліоз артеріальних судин материнського організму, який формується у разі патологічного перебігу другої хвилі інвазії трофобласта (16–18 тиж), у результаті якого відбувається неповна інвазія цитотрофобласта у спіральні артерії. Порушення гестаційної перебудови децидуального (5–7 тиж) і міомітрального (16–18 тиж) сегментів спіральних артерій зумовлює збереження м'язової оболонки, ендотелію і еластичної мембрани, а головне – вузького просвіту артерій. Ці зміни призводять до гіпоперфузії, ішемії плаценти і розвитку плацентарної дисфункції (ПД) і ПЕ [6, 7].

Зазначене вище слугувало підставою для проведення наукового дослідження.

**Мета дослідження:** розроблення методики прогнозування прееклампсії у жінок з ЕД.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети проведено комплексне обстеження 90 вагітних, яких було розподілено на три групи.

У дослідження пацієнок включали за клініко-анамnestичними та анатомо-функціональними даними, особливостями перебігу вагітності у ранні терміни, за наявністю ранньої ЕД, гемодинамічних порушень фетоплацентарного комплексу (ФПК), ПЕ. Усім вагітним проводили обстеження за Шкалою оцінки чинників ризику перинатальної патології.

До 1-ї (контрольної) групи (КГ) увійшли 30 пацієнок без ЕД, з неускладненим перебігом вагітності і пологів. Усі жінки мали адаптаційні зміни у матково-плацентарному кровотоці (МПК) протягом вагітності. Вагітність перебігала без порушень гемодинаміки МПК. Пологи у групі закінчилися доношеними здоровими дітьми.

До 2-ї групи увійшли жінки з ранньою ЕД (n=30), вагітність яких перебігала без клінічних симптомів ПЕ та у яких були виявлені легкі порушення у гемодинамічній системі мати–плацента–плід.

До 3-ї групи (основної) включені вагітні з ранньою ЕД (n=30), з клінічними проявами ПЕ. Їхній гестаційний період перебігав з порушеннями у материнській і плодовій гемодинаміці, пологи закінчилися народженням дітей з ознаками гіпоксії.

Усім вагітним на термінах 6–8, 18–21, 28–31, 35–37, 38–41 тиж проводили акушерське і клініко-лабораторне обстеження, ехографічне, доплерометричне дослідження, ехокардіографію (ехоКГ) і дослідження ендотеліальної функції (ЕЗВД ПА – ендотеліозалежна вазодилатація плечової артерії).



РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ  
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час оцінювання клінічних аспектів перебігу вагітності та пологів в обстежених жінок було встановлено, що більшість жінок 3-ї групи були повторновагітними першородіями. Екстрагенітальна патологія виявлена у 73,3% жінок, переважно ВСД, анемія, ожиріння, захворювання нирок. Патологія репродуктивної системи була представлена запальними захворюваннями і гормональними порушеннями. Перебіг попередньої вагітності ускладнювався рецидивною загрозою переривання, ПД, внутрішньоутробною інфекцією і гіпоксією плода, а також післяпологовими інфекційними ускладненнями. Передчасні пологи були у 46,7% випадків, а патологічну кровотрату фіксували у 53,3% жінок. Усі новонароджені цієї групи народилися з ознаками гострої гіпоксії різного ступеня тяжкості. Інфекційні ускладнення у післяпологовий період розвинулися у майже половини породіль. Виписка жінок з пологового будинку відбувалася на 6–10-у добу після пологів. Близько третини новонароджених було переведено на другий етап виходжування.

Під час оцінювання гестаційних змін функції ендотелію (ЗФЕ) у вагітних 3-ї групи встановлено, що у терміні 6–8 тиж вихідний діаметр ПА (ДПА1) дорівнював  $3,65 \pm 0,4$  мм, що не мало достовірної відмінності від показників КГ. Відразу після компресії відзначали збільшення діаметра ПА на  $9,9 \pm 3,4\%$  ( $p > 0,05$ ) з підвищенням швидкості кровотоку на  $7,1 \pm 1,5\%$ . Після проби (ДПА2) діаметр ПА становив  $4,2 \pm 0,4$  мм. Відсоток постоклюзійної вазодилатації (ВПД) становив  $14,2 \pm 3,6\%$ , що було достовірно менше порівняно з даними, отриманими у КГ ( $30,1 \pm 4,3\%$ ). Вихідна пікова швидкість систоли (ПШС) кровотоку становила  $40,2 \pm 4,1$  см/с, але після компресійної проби зменшилася на  $3,3 \pm 0,6\%$ . Загальне підвищення ПШС кровотоку становило  $2,4 \pm 0,2\%$ . Індивідуальне оцінювання ендотеліальної функції у кожному конкретному випадку засвідчило, що у всіх жінок 3-ї групи на початку вагітності діагностували ендотеліальну дисфункцію (ЕТД), всі вагітні мали загальний приріст ДПА менше 15%. Виразність порушення функції ендотелію протягом вагітності була різною. У 40,0% вагітних фіксували ЕТД середнього ступеня, а 60,0% вагітних мали ЕТД легкого ступеня вираженості.

У 18–21 тиж вагітності ДПА1 становив  $3,9 \pm 0,4$  мм, після проби з реактивною гіперемією він збільшився на  $7,9 \pm 2,3\%$  і через 1 хв додатково збільшився на  $3,5 \pm 1,7\%$ . Загальний відсотковий приріст діаметра ПА становив  $11,7 \pm 1,5\%$  (що було у 3,5 рази менше порівняно з неускладненим перебігом вагітності). ПШС кровотоку після проби знизилася на  $1,3 \pm 0,2\%$  (у КГ ПШС підвищилася на 18–20%). ЗФЕ становила менше 4%, що статистично достовірно нижче за показники КГ.

У терміні 18–21 тиж легкий ступінь ЕТД при пробі з гіперемією реєстрували у 60,0% вагітних, ЕТД середнього ступеня була виявлена у 40,0% жінок.

На терміні 28–31 тиж постоклюзійна вазодилатація ПА становила  $3,8 \pm 0,6\%$  і  $1,7 \pm 0,3\%$  із загальним приростом на  $5,6 \pm 0,5\%$ . Швидкість кровотоку знизилася на  $12,2 \pm 4,8\%$ , що було достовірне менше порівняно з результатами, отриманими у КГ ( $p < 0,05$ ).

У терміні 28–31 тиж легкий ступінь ЕД під час манжеткової проби фіксували у 43,3% вагітних, ЕД середнього ступеня була виявлена у 46,7% жінок, парадоксальна реакція ендотелію була зафіксована в 10,0% вагітних.

У 35–37 тиж у зв'язку з тим, що в описуваній судині у деяких вагітних була виявлена парадоксальна реакція на компресію, відсотковий приріст був незначний. У ході проведення проби діаметр зменшився на  $0,12 \pm 0,04\%$ , потім додатково зменшився на  $0,19 \pm 0,02\%$  із загальним зменшенням  $0,21 \pm 0,04\%$ .

ПШС кровотоку у ПА знизилася у цілому на  $10,4 \pm 2,8\%$ , що було достовірне менше порівняно з результатами, отриманими у КГ ( $p < 0,05$ ).

У 35–37 тиж ЕТД середнього ступеня вираженості була зареєстрована у 60,0% випадків, у 40,0% жінок виявлена парадоксальна реакція.

Слід зазначити, що у більшості пацієнок 3-ї групи пологи були передчасними або терміновими у 35–39 тиж вагітності. З цієї причини дослідження ендотеліальної функції у терміні 40–41 тиж не проводили.

Отже, у 3-ї групі вагітних з вихідною ЕД прослідковувалися більш виражені порушення реакції судинної стінки на компресію порівняно з КГ. З ранніх термінів вагітності виявляли порушення функції ендотелію легкого і середнього ступеня тяжкості. Постійне зниження ППД прогресувало зі збільшенням терміну гестації. У терміні другої хвилі інвазії трофобласта не відбувалося адекватної реакції ендотелію (ЗФЕ була менше 4%), що значно нижче порівняно з неускладненим перебігом вагітності (більше 5–8%).

Передвісниками розвитку ПЕ є неадекватна реакція судинної стінки на проведення проби з ендотеліязалежною вазодилатацією у динаміці вагітності, під час якої відбувається збільшення діаметра ПА менш ніж на 15% і незначне підвищення ПШС кровотоку. У терміні першої і другої хвилі інвазії трофобласта ЕЗВД у 3-ї групі була у 2–3,5 рази менш вираженою порівняно з неускладненим перебігом вагітності. ЗФЕ у групі з розвинутою ПЕ на терміні другої хвилі інвазії трофобласта була менше 4%. У групах з неускладненою вагітністю ЗФЕ у першій половині вагітності була більше 4%.

При ускладненому перебігу вагітності протягом II і III триместрів прогресивно зменшувався приріст ДПА, а перед пологами спостерігалася патологічна реакція ендотелію. У той самий час у пацієнок КГ фіксували активізацію ендотеліальної функції протягом усієї вагітності. На підставі отриманих даних був розроблений метод прогнозування розвитку ПЕ.

Клінічний перебіг ПЕ неоднорідний, що значною мірою утруднює прогнозування ПЕ, своєчасну доклінічну діагностику, оцінювання ступеня тяжкості. Вагітність у жінок з екстрагенітальною патологією (ЕГП), яка у більшості випадків перебігає з ЕТД, супроводжується великою кількістю ускладнень. ПЕ, що розвивається на тлі попередньої ЕТД, характеризується тим, що починається рано (до 32–34 тиж вагітності), супроводжується ПД і перебігає особливо тяжко. Резервами зниження материнської і перинатальної захворюваності і смертності є її прогнозування.

Способи прогнозування ПЕ за ЕТД багато, але вони не зачіпають всі етапи патогенезу (в основному використовуються біохімічні маркери) і не можуть широко використовуватися через інвазивність і дорожнечу. Було розглянуто системний підхід, що враховує всі ланки гемодинамічної системи мати–плацента–плід. Спосіб ґрунтується на етіопатогенетичних критеріях ЗФЕ судин у динаміці першої половини вагітності. Даний метод дослідження функції ендотелію підходить для широкого використання, оскільки він є легкодоступним, неінвазивним, не вимагає використання додаткової апаратури, його можна проводити багато разів, також він дозволяє швидко зробити висновок відразу після завершення дослідження і може бути проведений будь-яким лікарем ультразвукової діагностики (без додаткової спеціалізації) під час ультразвукового скринінгу вагітних. Незважаючи на простоту дослідження, даний метод дозволяє визначити індивідуальну для кожної вагітної комплексну характеристику всіх функцій ендотелію: регуляцію тонуусу судин і артеріального тиску, корекцію коагуляційних властивостей крові, дифузії води, іонів, метаболітів і багато що інше.

У даному дослідженні у терміні 6–8 тиж вагітності під час вивчення зміни діаметра ПА протягом проби з реактивною гіперемією визначали вихідний показник потокозалежної дилатації (ВПДІ) плечової артерії як характеристику ендотеліязалежної відповіді, рівний відношенню зміни ДПА протягом реактивної гіперемії до її діаметра у спокої у відсотках.

На терміні вагітності 18–21 тиж повторно проводили манжеткову пробу з реактивною гіперемією і розраховували кінцевий показник потокозалежної дилатації (ППДК) плечової артерії у відсотках. За результатами двох проведених досліджень – початкового і кінцевого – визначали показник ЗФЕ:

$$\text{ЗФЕ} = \text{ППДК} - \text{ВПДІ}.$$

Величина активізації функції ендотелію протягом 2 хв інвазії трофобласта є прогностичним критерієм розвитку ПЕ. У контрольній і 2-й групах показник ЗФЕ у динаміці першої половини вагітності збільшувався на 4% і більше порівняно з вихідними значеннями, вагітність перебігала без клінічних проявів ПЕ. У 3-ій групі показник ЗФЕ збільшувався менш ніж на 4% – це демонструвало патологічний перебіг другої хвили інвазії трофобласта, і у пацієнок надалі формувалося порушення функції ФПК і неадекватна перебудова гемодинамічної системи матері, у тому числі наростала ЕТД, розвивалася ПЕ.

Аналіз отриманих результатів засвідчив, що прогностичним гемодинамічним маркером розвитку ПЕ є неадекватна ЗФЕ судин матері протягом першої половини вагітності. Якщо ендотеліозалежна дилатація ПА знижується або збільшується менш ніж на 4% щодо вихідних значень першого дослідження (ЗФЕ < 4%), прогнозують розвиток ПЕ, а якщо показник ЗФЕ збільшується на 4% і більше порівняно з вихідними значеннями (ЗФЕ ≥ 4%), прогнозують вагітність без клінічних проявів ПЕ.

Упровадження даного методу прогнозування дозволяє

виділити групу ризику щодо розвитку ПЕ у першій половині вагітності і зменшити розвиток тяжких ускладнень у матері і новонародженого.

## ВИСНОВКИ

Отже, у вагітних з преєклампсією на тлі вихідної ендотеліальної дисфункції прослідковувалися більш виражені порушення реакції судинної стінки на компресію порівняно з контрольною групою. З ранніх термінів вагітності виявлялися порушення функції ендотелію легкого і середнього ступеня тяжкості. Передвісниками розвитку преєклампсії є неадекватна реакція судинної стінки на проведення проби з ендотеліозалежної вазодилатацією у динаміці вагітності, під час якої відбувається збільшення діаметра плечової артерії менше ніж на 15% і незначне збільшення пікової швидкості систоли кровотоку. Зміна функції ендотелію у групі з розвинутою преєклампсією на терміні другої хвили інвазії трофобласта була менше 4%. У групах з неускладненою вагітністю зміна функції ендотелію у першій половині вагітності була більше 4%. При ускладненому перебігу вагітності протягом II і III триместрів прогресивно зменшувалася приріст діаметра плечової артерії, а перед пологами спостерігалася патологічна реакція ендотелію, а у пацієнок контрольної групи відзначали активізацію ендотеліальної функції протягом усієї вагітності. На підставі отриманих даних був розроблений метод прогнозування розвитку преєклампсії.

## Прогнозирование преэклампсии у женщин с эндотелиальной дисфункцией

Д.А. Говсеев

**Цель исследования:** разработка методики прогнозирования преэклампсии у женщин с эндотелиальной дисфункцией.

**Материалы и методы.** Было проведено комплексное обследование 90 беременных, которые были разделены на три группы. В контрольную (1-ю) группу вошли 30 пациенток без эндотелиальной дисфункции, с неосложненным течением беременности и родов; во 2-ю группу – беременные с ранней эндотелиальной дисфункцией (n=30), беременность которых протекала без клинических симптомов преэклампсии и у которых были выявлены легкие нарушения в гемодинамической системе мать–плацента–плод. В 3-ю группу (основную) вошли беременные с ранней эндотелиальной дисфункцией (n=30), с клиническими проявлениями преэклампсии, беременность которых протекала с нарушениями в материнской гемодинамике и гемодинамике плода и закончилась рождением детей с признаками гипоксии. Всем беременным на сроках 6–8, 18–21, 28–31, 35–37, 38–41 нед проводили акушерское и клинико-лабораторное обследование, эхографическое, доплерометрическое исследование, эхокардиографию и исследование эндотелиальной функции.

**Результаты.** У беременных с преэклампсией на фоне исходной эндотелиальной дисфункции прослеживались более выраженные нарушения реакции сосудистой стенки на компрессию в сравнении с контрольной группой. С ранних сроков беременности проявлялись нарушения функции эндотелия легкой и средней степени тяжести. Предвестниками развития преэклампсии являются неадекватная реакция сосудистой стенки на проведение пробы с эндотелиозависимой вазодилатацией в динамике беременности, при которой происходит увеличение диаметра плечевой артерии меньше чем на 15% и незначительное увеличение пиковой систолической скорости кровотока. Изменение функции эндотелия в группе с развившейся преэклампсией на сроке второй волны инвазии трофобласта было менее 4%. В группах с неосложненной беременностью изменение функции эндотелия в первой половине беременности было более 4%. При осложненном течении беременности в течение II и III триместра прогрессивно уменьшался прирост диаметра плечевой артерии, а перед родами наблюдалась патологическая реакция эндотелия. У пациенток контрольной группы отмечалась активизация эндотелиальной функции на протяжении всей беременности.

**Заключение.** На основе полученных данных был разработан метод прогнозирования развития преэклампсии.

**Ключевые слова:** преэклампсия, эндотелиальная дисфункция, прогнозирование.

## Preeclampsia forecasting at women with endothelial dysfunction

D.O. Govseev

**The objective:** to develop technique of forecasting of preeclampsia at women with endothelial dysfunction.

**Materials and methods.** We conducted complex examination of 90 pregnant women who were divided into three groups. The control (1) group was made by 30 patients without endothelial dysfunction with the uncomplicated course of pregnancy and labors. The 2nd group – pregnant women with the early endothelial dysfunction (n=30) which pregnancy proceeded without clinical symptoms of preeclampsia at which mild disturbances in hemodynamic system a mother-placenta-fetus were taped. The 3rd group (main) – pregnant women with early endothelial dysfunction (n=30), with clinical implications of preeclampsia, pregnancy proceeded with disturbances in maternal and fetus hemodynamic, ended with the birth of children with hypoxia signs. To all pregnant women on terms (6–8, 18–21, 28–31, 35–37, 38–41 weeks) conducted obstetric and clinical-laboratory research, ehografical, dopplerometrical research, an echocardiography and research of endothelial function.

**Results.** At pregnant women with preeclampsia against initial endothelial dysfunction were traced more expressed disturbances of reaction of vascular wall on compression in comparison with control group. From early durations of gestation disturbances of function of an endothelium mild and moderate severity were shown. Harbingers of development of preeclampsia are inadequate reaction of vascular wall to carrying out assay about an endothelium dependent vazodilatation in dynamics of pregnancy at which there is an augmentation of diameter of humeral artery less, than for 15% and insignificant augmentation of peak systolic rate of blood flow. Change of function of an endothelium in group with the developed preeclampsia on the term of the second wave of an invasion of trophoblast was less than 4%. In groups with uncomplicated pregnancy change of function of an endothelium in the first half of pregnancy was more than 4%. At the complicated course of pregnancy during the second and third trimester the gain of diameter of humeral artery progressively decreased, and before labors pathological reaction of an endothelium was observed, and at patients of control group activation of endothelial function throughout pregnancy became perceptible.

**Conclusion.** On the basis of the obtained data the way of forecasting of development of preeclampsia was developed.

**Key words:** preeclampsia, endothelial dysfunction, forecasting.

**Говсеев Дмитрий Александрович** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Родильный дом № 5 г. Киева, 03037, г. Киев, пр. Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-88

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p>1. Венцківський Б.М., Дашкевич В.Є. Ведення вагітності та пологів при пре-еклампсії, їх прогнозування, діагностика, лікування і профілактика / Метод. рекомендації. – К., 2009. – 32 с.</p> <p>2. Степанковская Г.М., Венцковский Б.М. Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии. – К.: Здоров'я, 2010. – 672 с.</p> | <p>3. Венцківський Б.М., Запорожан В.М., Сенчук А.Я. Гестози вагітних: Навч. посібник. – К.: Аконті, 2012. – 112 с.</p> <p>4. Коломийцева А.Г. Поздние гестозы беременных // Вісник асоц. акушерів-гинекологів України. – 1999. – № 3. – С. 79–89.</p> <p>5. Степанківська Г.К., Михайленко О.Т.</p> | <p>Акушерство. – К.: Здоров'я, 2000. – 580 с.</p> <p>6. Banhidy F. Association of pre-eclampsia with or without superimposed chronic hypertension in pregnant women with the risk of congenital abnormalities in their offspring: a population-based case-control Study / F. Banhidy, M. Szilasi, A.E. Czeizel // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biology. – 2012. – Vol. 163, N 1. – P. 17–21.</p> <p>7. Barton, J. R. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia / J.R. Barton, B.M. Sibai // Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 112, N 2, – Pt. 1. – P. 359–372.</p> |
|---|--|--|

Статья поступила в редакцию 30.01.2018

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

**МЕДИКИ УКРАИНЫ МОГУТ РУКОВОДСТВОВАТЬСЯ  
СОВРЕМЕННЫМИ ПРОТОКОЛАМИ ВООЗ И EUCAST**

Украинские врачи теперь могут руководствоваться клиническими рекомендациями ВООЗ в ежедневной практике. Соответствующий приказ МОЗ Украины № 1752 прошел регистрацию в Минюсте Украины. В перечне источников клинических руководств – теперь сайты ВООЗ (WHO) и Еврокомитета, определяющего антимикробную резистентность (EUCAST).

Какие возможности для украинских медиков появляются в связи с данными изменениями? Согласно данным Центра общественного здоровья МОЗ Украины, современная медпрактика давно требовала дополнительных источников клинических руководств. Это важно для введения в сферу социально опасных болезней принципов, основанных на доказательной медицине.

ВООЗ располагает рекомендациями для разных стран, основание для которых – мониторинг и анализ эпидситуации по ВИЧ-инфекции и СПИ-Ду, туберкулезу, уровням дохода населения и т.д. Использование клинических руководств ВООЗ поможет ввести в отечественное здравоохране-

ние методики современной диагностики, терапии и профилактики ВИЧ-инфекции и резистентных форм туберкулеза. Ведь назначить противомикробное средство без определения чувствительности микроорганизмов к нему надлежащим образом невозможно.

Организация EUCAST, протоколы которой теперь могут использовать украинские медики, является на данный момент ведущим ресурсом в вопросах мониторинга противомикробной резистентности: ассоциация непрерывно обновляет показатели чувствительности микроорганизмов, гармонизирует критерии оценивания чувствительности микроорганизмов в европейских странах. Теперь украинскими лабораториями также могут использоваться новые рекомендации, основанные на современных исследованиях, вместо устаревших инструкций. Это является большим шагом в решении проблемы антибиотикорезистентности.

Автор: Светлана Евсеева

Источник: Медицинский портал Здоров-Инфо

# Досвід застосування препарату Магнефар В<sub>6</sub> в акушерській практиці

О.А. Диндар

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

**Мета дослідження:** визначення ефективності та безпечності застосування вагітними препарату Магнефар В<sub>6</sub> щодо зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

**Матеріали та методи.** Проведено обстеження 60 жінок у другій половині вагітності. До основної групи спостереження увійшли 30 вагітних, які з метою профілактики акушерських і перинатальних ускладнень протягом другої половини вагітності вживали фармпрепарат Магнефар В<sub>6</sub>; 30 вагітних, що не вживали препаратів магнію, увійшли до групи порівняння. Симптоми магнієвого дефіциту визначали шляхом анкетного опитування. Проведено аналіз клінічного перебігу другої половини вагітності, пологів, післяпологового періоду, стану плода і новонародженого з визначенням частоти і структури акушерських і перинатальних ускладнень.

**Результати.** Анкетне опитування, що проведено у вагітних основної і порівняльної груп у 24–26 тиж, виявило симптоми дефіциту магнію у 86,6% випадків. Після проведеної корекції фармпрепаратом Магнефар В<sub>6</sub> в основній групі вагітних відзначено суттєве покращання самопочуття та зниження частоти і тяжкості проявів магнієвого дефіциту. Проте у міру збільшення терміну гестації зросла кількість вагітних групи порівняння з симптомами дефіциту магнію, що негативно позначилось на перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, стані плода та новонародженого. Основними ускладненнями були: загроза передчасних пологів, прееклампсія, анемія, плацентарна дисфункція, симптоми респіраторної вірусної інфекції, загострення екстрагенітальної патології, гестаційний цукровий діабет, передчасний розрив плодових оболонок, аномалії пологової діяльності, дистрес плода, дефект плацентарної тканини, епізіо-/перинеотомія. Післяпологовий період ускладнився розходженням швів промежнини, субінволюцією матки, тромбофлебітом поверхневих вен нижніх кінцівок, інфільтрацією післяопераційного шва, післяпологовим ендометритом, гемороєм. Ускладненнями стану новонароджених визнані: асфіксія, синдром дихальних розладів, реалізація внутрішньоутробного інфікування, постгіпоксична енцефалопатія.

**Заключення.** Проведена корекція дефіциту магнію фармпрепаратом Магнефар В<sub>6</sub> забезпечила зниження частоти і тяжкості ускладнень перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, покращання стану плода і новонародженого.

**Ключові слова:** дефіцит магнію, акушерські та перинатальні ускладнення, Магнефар В<sub>6</sub>.

Репродуктивна система жінки є однією з найбільш чутливих систем організму, яка реагує на дію несприятливих чинників зовнішнього і внутрішнього середовища, провідне місце серед яких посідає патологія елементного статусу. Дефіцит магнію у сучасній популяції є досить поширеним явищем, що відзначається при багатьох фізіологічних і патологічних станах. Вирізняють первинний (генетично зумовлений) і вторинний (аліментарний) магнієвий дефіцит. Найбільш поширений аліментарний дефіцит магнію спостерігається при недостатньому його вмісті у їжі та воді або у разі надмірного рівня кальцію, натрію, білків і жирів, які суттєво знижують його надходження в організм за рахунок утворення

комплексів магнію, що не засвоюються. Посилюють дефіцит магнію стреси, вагітність і лактація – стани, які пов'язані з недостатнім всмоктуванням магнію у травному тракті або підвищеним його виведенням та витрачанням. Стандартна їжа, як правило, не забезпечує достатнього надходження магнію в організм [3, 5, 7, 10].

Дефіцит магнію, що розвивається під час вагітності, зумовлює розвиток гестозів, гіпертензивних розладів, загрози переривання вагітності, передчасних пологів. Причиною гіпертонусу матки може бути дисбаланс центральної та вегетативної нервової систем, що призводить до затухання домінанти вагітності; дефіцит прогестерону з відсутністю його гальмівного впливу на рецептори матки; висока проникність мембран міоцитів для іонів кальцію. Основним фізіологічним антагоністом кальцію, що може знизити його рівень у клітині, а отже, сприяти нормалізації тонуусу матки, є іони магнію [1, 2, 9].

Порушення кальцієво-магнієвого балансу в організмі у бік підвищення вмісту кальцію зумовлює кальцифікацію судин. Дефіцит магнію спричинює гемореологічні порушення з підвищенням ризику тромбоутворення. Магній діє як антикоагулянт, інгібуючи плазмові фактори згортання крові, знижує спонтанну та індуквану агрегацію тромбоцитів. Недостатність магнію зумовлює зниження чутливості рецепторів клітин до інсуліну і розвиток інсулінорезистентності. Іони магнію впливають на тонуус судин, регулюють баланс фракцій ліпопротеїдів високої та низької щільності, тригліцеридів. Тривалий дефіцит магнію в організмі знижує антиоксидантний захист [4, 11, 13].

Під час вагітності нормалізація вмісту магнію приводить до зниження тонуусу матки, вазодилатації, поліпшення кровотоку в судинах плаценти, зниження агрегації тромбоцитів, підвищення активності простагліну і зниження активності тромбоксанів А2. Можна стверджувати, що біохімічна активність сполук магнію сприяє профілактиці основних акушерських ускладнень [8, 12].

Поява комбінованих препаратів, що містять магній і вітамін В<sub>6</sub> (піридоксин), значно покращила фармакологічні властивості солей магнію. Необхідно відзначити, що піридоксин бере участь в обміні білків, вуглеводів, жирних кислот, синтезі нейромедіаторів і багатьох ферментів, справляє нейро-, кардіо-, гепатотропний, а також гемопоетичний вплив, сприяє поповненню енергетичних ресурсів. Висока активність комбінованого препарату зумовлена синергізмом дії компонентів: піридоксин збільшує концентрацію магнію у плазмі та еритроцитах і зменшує кількість магнію, що виводиться з організму, покращує всмоктування магнію у травному тракті, його проникнення у клітини, а також фіксацію. Магній, у свою чергу, активізує процес трансформації піридоксину в його активний метаболіт піридоксаль-5-фосфат у печінці [7, 11]. Компенсувати недостатність магнію можна за рахунок додаткових його джерел – лікарських препаратів, які містять добову кількість іонів магнію, швидко всмоктуються, зручні у застосуванні, безпечні для вживання вагітними та породіллями протягом періоду лактації.

**Мета дослідження:** визначення ефективності та безпечності застосування вагітними препарату Магнефар В<sub>6</sub> щодо зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

Виявлені симптоми магнієвого дефіциту в обстежених вагітних, абс. число (%)

| Ознака  | Термін вагітності                      |                     |                        |                     |                        |
|---|--|---------------------|------------------------|---------------------|------------------------|
|   | 24–26 тиж                              | 28–30 тиж           |                        | 34–36 тиж           |                        |
|   | Основна група + група порівняння, n=60 | Основна група, n=30 | Група порівняння, n=30 | Основна група, n=30 | Група порівняння, n=28 |
| Пришвидшене серцебиття  | 19 (31,6)                              | 4 (13,3)            | 10 (33,3)              | 2 (6,6)             | 11 (39,2)              |
| Загальна втомлюваність  | 22 (36,6)                              | 5 (16,6)            | 13 (43,3)              | 3 (10,0)            | 12 (42,8)              |
| Сонливість/порушення сну  | 20 (33,3)                              | 3 (10,0)            | 12 (40,0)              | 2 (6,6)             | 10 (35,7)              |
| Відчуття тривожності/страху                                     | 14 (23,3)                              | 2 (6,6)             | 8 (26,6)               | 1 (3,3)             | 9 (32,1)               |
| Дратівливість   | 21 (35,0)                              | 5 (16,6)            | 12 (40,0)              | 2 (6,6)             | 12 (42,8)              |
| Парестезії  | 18 (30,0)                              | 3 (10,0)            | 10 (33,3)              | 2 (6,6)             | 11 (39,2)              |
| Судоми м'язів   | 16 (26,6)                              | 2 (6,6)             | 11 (36,6)              | -                   | 10 (35,7)              |
| Біль/відчуття важкості у ділянках кістково-м'язових апоневрозів | 11 (18,3)                              | 3 (10,0)            | 7 (23,3)               | -                   | 7 (25,0)               |
| Біль у попереку   | 10 (16,6)                              | 3 (10,0)            | 6 (20,0)               | 2 (6,6)             | 6 (21,4)               |
| Закреп  | 9 (15,0)                               | 3 (10,0)            | 5 (16,6)               | 3 (10,0)            | 5 (17,8)               |

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами обстежено 60 жінок (середній вік – 26,9±1,2 року) у другій половині вагітності. У структурі соматичної патології обстежених вагітних провідне місце посідали захворювання серцево-судинної (18,3%), сечовидільної (11,7%), ендокринної (10,0%) систем, травного тракту (16,7%), органів дихання (13,3%), варикозна хвороба вен нижніх кінцівок (8,3%). Гінекологічний анамнез було об'явлено за рахунок:

- порушення менструального циклу – у 23,3%,
- запальних захворювань статевих органів – у 21,7%,
- оперативних втручань на матці, маткових трубах та яєчниках – у 16,7%,
- безплідності – у 8,3% випадків.

Репродуктивні втрати відзначали:

- у 16,7% жінок з «1–2 мимовільними викиднями»;
- у 6,7% зі звичним невиношуванням вагітності;
- у 8,3% з абортom, що не відбувся;
- у 3,3% з пізніми мимовільними викиднями;
- у 6,7% з екстремально ранніми передчасними пологам.

До основної групи спостереження увійшли 30 вагітних, які окрім стандартного спостереження згідно з Наказом № 417 МОЗ України від 15.07.11 р. з метою профілактики акушерських і перинатальних ускладнень вживали фармпрепарат Магнефар В<sub>6</sub>, що є органічною комбінацією магнію аспарагіату (500 мг) і піридоксину гідрохлориду (5 мг), європейського виробництва – заводу «Біофарм» (Польща). Препарат застосовували у добовій дозі 1500 мг магнію аспарагіату та 15 мг піридоксину гідрохлориду. Добова доза розподілялась на 3 вживання. Термін застосування – протягом другої половини вагітності.

Тридцять вагітних, що не вживали препарати магнію, увійшли до групи порівняння.

Групи були статистично однорідні за віком, паритетом, анамнестичними даними, терміном гестації. Перед формуванням груп спостереження усі вагітні підписали поінформовану згоду щодо участі у клінічному дослідженні.

З метою визначення симптомів магнієвого дефіциту, психоемоційного стану та оцінки клінічної ефективності лікування жінкам основної та порівняльної груп протягом другої половини вагітності тричі (у 24–26, 28–30 та 34–36 тиж) проведено анкетне опитування, що включало збір скарг на загальну втомлюваність, сонливість/порушення сну, пришвидшене серцебиття, відчуття тривожності/страху, дратівливість, парестезії, судоми м'язів, біль у попереку, підвищення

тону мати, біль та відчуття важкості у ділянках кістково-м'язових апоневрозів, закрепи.

Проведено оцінювання клінічного перебігу другої половини вагітності, пологів, післяпологового періоду, стану новонародженого з визначенням частоти і структури акушерських і постнатальних ускладнень. Статистичне оброблення отриманих даних проведено з використанням програми Statistica for WINDOWS v.8.0.550 (StatSoft, USA). Достовірність різниці середніх значень встановлювали з обчисленням t-критерію Стьюдента. Різницю між величинами, які порівнювали, вважали достовірною при  $p < 0,05$  [6].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Анкетне опитування, що проводили до початку терапії, у 24–26 тиж, виявило в обстежених вагітних симптоми магнієвого дефіциту: пришвидшене серцебиття (31,6%), загальну втомлюваність (36,6%), сонливість/порушення сну (33,3%), відчуття тривожності/страху (23,3%), дратівливість (35,0%), парестезії (30,0%), судоми м'язів (26,6%), біль та відчуття важкості у ділянках кістково-м'язових апоневрозів (18,3%), біль у попереку (16,6%), закреп (15,0%) (табл. 1).

Після проведеної корекції магнієвого дефіциту фармпрепаратом Магнефар В<sub>6</sub> вагітними основної групи відзначено суттєве покращання самопочуття. Через місяць від початку терапії кількість вагітних зі скаргами на:

- пришвидшене серцебиття зменшилась у 2,3 разу,
- відчуття тривожності/страху – у 3,4 разу,
- загальну втомлюваність – у 2,2 разу,
- сонливість/порушення сну – у 3,3 разу,
- дратівливість – у 2 рази,
- біль у попереку – в 1,6 разу,
- судоми м'язів у 4 рази,
- біль/важкість у ділянках кістково-м'язових апоневрозів – в 1,8 разу,
- парестезії – у 3 рази,
- закреп – в 1,5 разу.

Через два місяці від початку терапії відзначали поодинокі скарги вагітних основної групи на явища парестезії, загальну втомлюваність, порушення сну, закрепи. Досягнення швидкого результату покращання самопочуття і зменшення проявів магнієвого дефіциту у вагітних, які застосовували Магнефар В<sub>6</sub> пояснюється наявністю комбінованого впливу магнію аспарагіату з піридоксинам, що покращують фар-

Ускладнення перебігу III триместра в обстежених вагітних, абс. число (%)

| Ускладнення                      | Термін вагітності   |                        |                     |                        |
|----------------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|------------------------|
|                                  | 28–30 тиж           |                        | 34–36 тиж           |                        |
|                                  | Основна група, n=30 | Група порівняння, n=30 | Основна група, n=30 | Група порівняння, n=28 |
| Плацентарна дисфункція           | 1 (3,3)             | 2 (6,6)                | 2 (6,6)             | 3 (10,7)               |
| Преeklampсія                     | 1 (3,3)             | 4 (13,3)               | 2 (6,6)             | 4 (14,2)               |
| Анемія вагітних                  | 2 (6,6)             | 3 (10,0)               | 3 (10,0)            | 4 (14,2)               |
| Загроза передчасних пологів      | 1 (3,3)             | 4 (13,3)               | 2 (6,6)             | 4 (14,2)               |
| Респіраторна вірусна інфекція    | 1 (3,3)             | 2 (6,6)                | -                   | 2 (7,1)                |
| Передчасні пологи                | -                   | 2 (6,6)                | 1 (3,3)             | 3 (10,7)               |
| Загострення соматичної патології | 1 (3,3)             | 2 (6,6)                | 1 (3,3)             | 2 (7,1)                |
| Гестаційний цукровий діабет      | -                   | 1 (3,3)                | -                   | 1 (3,5)                |

макодинаміку і фармакокінетику один одного, а за рахунок хелатної форми мають високу біодоступність.

В той самий час у міру збільшення терміну гестації зростає кількість вагітних групи порівняння з симптомами магнієвого дефіциту, що негативно позначилось на перебігу вагітності. Так, у жінок групи порівняння виявлено високу частоту загрози передчасних пологів і преeklampсії (по 13,7%), анемії вагітних (12,1%), плацентарної дисфункції (8,6%), симптомів респіраторної вірусної інфекції та загострень екстрагенітальної патології (6,8%). У 2 (3,4%) вагітних виявлено гестаційний цукровий діабет, що можна пояснити порушеннями магнієвого гомеостазу, до якого призводять осмотичні ниркові втрати іона у зв'язку з глюкозурією, зменшенням всмоктування у кишечнику, а також перерозподіл магнію у клітини з депо і плазми внаслідок нестачі внутрішньоклітинного магнію, що пов'язано з дефіцитом інсуліну. В той самий час дефіцит магнію зумовлює зниження чутливості рецепторів клітини до інсуліну та розвиток інсулінорезистентності – патофізіологічного механізму метаболічного синдрому [12, 13] (табл. 2).

При розвитку загрози передчасних пологів жінок госпіталізовано до стаціонару для проведення терапії, що спрямована на збереження і пролонгування вагітності, а також проведення профілактики синдрому дихальних розладів. Терапія виявилась неефективною у 2 (6,6%) випадках, що закінчились ранніми передчасними пологами, та у 3 (10,7%) жінок з передчасними пологами у групі порівняння.

Вагітних із преeklampсією проліковано згідно з клінічними протоколами МОЗ України в умовах акушерського стаціонару. Чотирьох вагітних із середнім ступенем тяжкості преeklampсії у зв'язку з відсутністю ефекту від терапії, що проводилась, у терміні 37–38 тиж розроджено шляхом кесарева розтину в ургентному порядку. Одну вагітну з тяжким ступенем преeklampсії госпіталізовано у відділення інтенсивної терапії, де протягом 2–3 год їй проводили регламентовану терапію з подальшим розродженням в ургентному порядку шляхом кесарева розтину. Термін ургентного розродження становив 36 тиж. В 1 (3,3%) вагітної основної групи діагностували преeklampсію легкого ступеня у 28–30 тиж та у 2 (6,6%) – у 34–36 тиж.

У жінок основної групи вагітність перебігала зі значно меншою кількістю ускладнень. Зокрема, у 2,7 разу рідше виявляли загрозу передчасних пологів, у 1,7 разу – плацентарну дисфункцію, у 1,4 разу – анемію вагітних, у 2,7 разу – преeklampсію, у 4 рази – захворювання на респіраторні вірусні інфекції, а також у 2 рази – загострення соматичної патології. Випадків ранніх передчасних пологів у даного контингенту вагітних не зафіксовано, що має принципове значення з огляду на значну кількість акушерських і перинатальних ускладнень при даній патології.

За даними наших спостережень, ускладнення перебігу вагітності, такі, як невиношування, плацентарна дисфункція і преeklampсія, рідко розвивались ізольовано – у більшості випадків виявлено поєднання декількох ускладнень в однієї жінки, що свідчить про загальні патогенетичні механізми їхнього розвитку, зокрема – дефіцит магнію. Отримані результати підтверджують ефективність запропонованої патогенетично обґрунтованої профілактики препаратом Магнефар В<sub>6</sub> щодо зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

Під час оцінювання частоти основних ускладнень термінових пологів у роділь групи порівняння виявлено високу частоту передчасного розриву плодових оболонок (16,0%), аномалій пологової діяльності (12,0%), дистресу плода (8,0%), що, у свою чергу, призвело до значного рівня проведення кесарева розтину (24,0%). У жінок, що народжували через природні пологові шляхи, дефект плацентарної тканини виявляли в 4,4 разу частіше, ніж у роділь основної групи. Епізіо- або перинеотомію проведено у II періоді пологів у зв'язку із загрозою розриву промежини 4 (21,0%) роділлям, на відміну від жінок основної групи, яким розсічення промежини проведено у 7,1% випадків. Дану ситуацію можна пояснити тим, що магній бере активну участь у синтезі та катаболізмі сполучної та м'язової тканин, а у разі дефіциту іона призводить до дозрівання неповноцінного колагену, який втрачає властивості нормальних волокон, що розглядається як дисплазія сполучної тканини [3, 12].

У роділь основної групи передчасний розрив плодових оболонок відбувався в 1,6 разу рідше, аномалії пологової діяльності – в 1,7 разу, дистрес плода – в 2,3 разу діагностували рідше, ніж у жінок групи порівняння, що, у свою чергу, привело до зниження частоти оперативного розродження та, на наш погляд, є досить сприятливим фактом. Вживання фармпрепарату Магнефар В<sub>6</sub> протягом другої половини ва-

Таблиця 3  
Ускладнення перебігу термінових пологів в обстежених жінок, абс. число (%)

| Ускладнення                          | Основна група, n=29 | Група порівняння, n=25 |
|--------------------------------------|---------------------|------------------------|
| Передчасний розрив плодових оболонок | 3 (10,3)            | 4 (16,0)               |
| Аномалії пологової діяльності        | 2 (6,8)             | 3 (12,0)               |
| Дистрес плода                        | 1 (3,4)             | 2 (8,0)                |
| Кесарів розтин                       | 1 (3,4)             | 6 (24,0)               |
| Дефект плацентарної тканини          | 1 (3,5)             | 3 (15,7)               |
| Епізіотомія/перинеотомія             | 2 (7,1)             | 4 (21,0)               |

Ускладнення післяпологового періоду в обстежених породіль, абс. число (%)

| Ускладнення                      | Основна група, n=29 | Група порівняння, n=25 |
|----------------------------------|---------------------|------------------------|
| Субінволюція матки               | 1 (3,4)             | 2 (8,0)                |
| Післяпологовий ендометрит        | -                   | 1 (4,0)                |
| Тромбофлебіт поверхневих вен     | -                   | 2 (8,0)                |
| Розходження швів промежини       | -                   | 4 (21,0)               |
| Післяпологовий геморої           | 1 (3,4)             | 5 (20,0)               |
| Інфільтрат післяопераційного шва | -                   | 1 (16,6)               |

Таблиця 5

Стан новонароджених та постнатальна захворюваність, абс. число (%)

| Показник                                   | Основна група, n=30 | Група порівняння, n=30 |
|--|---------------------|------------------------|
| Задовільний стан                           | 29 (96,6)           | 25 (83,3)              |
| Асфіксія легкого ступеня                   | 1 (3,3)             | 3 (10,0)               |
| Асфіксія тяжкого ступеня                   | -                   | 2 (6,6)                |
| Постгіпоксична енцефалопатія               | -                   | 1 (3,3)                |
| Реалізація внутрішньоутробного інфікування | -                   | 2 (6,6)                |
| Синдром дихальних розладів                 | -                   | 2 (6,6)                |

гітності сприяло покращанню цитоархітекτονіки колагенових і м'язових волокон, стимуляції колагенотворення, що привело до зниження ступеня вираженості функціональних розладів сполучної та м'язової тканин (табл. 3).

У породіль групи порівняння післяпологовий період перебігав з низкою ускладнень як після пологів через природні пологові шляхи, так і після оперативного розродження. Зокрема, у 16,6% породіль фіксували розходження швів промежини, у 8,0% – субінволюцію матки та тромбофлебіт поверхневих вен нижніх кінцівок, у 16,6% – інфільтрацію післяопераційного шва, у 4,0% – післяпологовий ендометрит. Післяпологовий геморої розвивався у кожній 6-ї (16,6%) жінки, що може бути пов'язано з дезагрегаційним впливом магнію на тромбоцити і безпосередньо – на судинну стінку. Сполуки магнію зменшують дисбаланс між синтезом простагліцину судинною стінкою і тромбоксаном, знижують синтез і вивільнення з депо катехоламінів, тим самим поліпшуючи перфузію тканин [7, 13]. У жінок основної групи ускладнень післяпологового періоду не було, окрім одного випадку субінволюції матки та одного – розвитку симптомів післяпологового геморою (табл. 4).

Під час оцінювання стану новонароджених від породіль групи порівняння привертає на себе увагу висока частота асфіксії (16,6%). Аналіз постнатальної захворюваності немовлят даного контингенту жінок виявив по 2 випадки синдрому дихальних розладів та реалізації внутрішньоутробного інфікування, що становило 6,6%, і 1 випадок постгіпоксичної енцефалопатії, що можна розцінювати як негативні наслідки ранніх передчасних пологів (табл. 5).

З урахуванням тактики ведення жінок із дефіцитом магнію протягом періоду гестації відзначено достовірні позитивні відмінності щодо постнатальної захворюваності за всіма ускладненнями, що вивчали. Так, у вагітних основної групи спостереження, що застосовували препарат Магнефар В<sub>6</sub>, не було випадків ранніх передчасних пологів, що сприяло народженню доношених здорових немовлят.

Отже, як свідчать проведені дослідження, у вагітних із недостатністю магнію зростає ризик розвитку акушерської і перинатальної патології. Зниження частоти ускладнень перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду, задовільний стан новонароджених у жінок, що використовували для супроводу вагітності запропонований нами препарат Магнефар В<sub>6</sub>, свідчать про його ефективність і безпечність для матері, плода і новонародженого.

## ВИСНОВКИ

1. Проведена корекція хронічного дефіциту магнію фармпрепаратом Магнефар В<sub>6</sub> дозволила зменшити у 2,7 разу кількість випадків загрози передчасних пологів, в 1,7 разу – плацентарної дисфункції, в 1,4 разу – анемії вагітних, в 2,7 разу – прееклампсії, у 4 рази – захворювань на респіраторні вірусні інфекції, у 2 рази – загострення соматичної патології.

2. Застосування препарату Магнефар В<sub>6</sub> сприяло зниженню частоти ускладнень під час пологів та у післяпологовий період: передчасного розриву плодових оболонок – в 1,6 разу, аномалій пологової діяльності – в 1,7 разу, дистресу плода – у 2,3 разу, субінволюції матки – у 2,4 разу. Підтвердженням компенсації хронічного дефіциту магнію є відсутність випадків післяпологового ендометриту, тромбофлебіту, розходження швів промежини, інфільтратів післяопераційного шва.

3. У жінок, що вживали фармпрепарат Магнефар В<sub>6</sub>, 96,6% немовлят народилися у задовільному стані, випадків синдрому дихальних розладів та постгіпоксичної енцефалопатії не зафіксовано.

4. Ефективну корекцію магнієвого дефіциту у період вагітності забезпечує сучасний пероральний препарат Магнефар В<sub>6</sub>, що поєднує хелатну комбінацію магнію аспарагіату з піридоксином, має високу біодоступність, максимальну абсорбцію у кишечнику та проникнення у клітини магнію, достатню ефективність, низьку реактогенність та є цілком безпечним для застосування в акушерській практиці.

**Практичні рекомендації.** Хронічний дефіцит магнію, який призводить до акушерських і перинатальних ускладнень, завчасно, не чекаючи розвитку ургентних станів, необхідно компенсувати спеціальними препаратами органічної комбінації магнію аспарагіату і вітаміну В<sub>6</sub>, що має значну доказову базу.

Менеджмент другої половини вагітності необхідно доповнити застосуванням пероральної форми фармпрепарату Магнефар В<sub>6</sub> у добовій дозі 1500 мг магнію аспарагіату та 15 мг піридоксину гідрохлориду. Доцільним є розподілення добової дози на 3 вживання. Термін застосування – протягом другої половини вагітності, без визначення концентрації магнію у плазмі крові.

**Перспективи подальших досліджень.** Дослідження стану лактації з урахуванням кількісного і якісного складу материнського молока у породіль у сучасних умовах.

## Опыт применения препарата Магнефар В<sub>6</sub> в акушерской практике

Е.А. Дындарь

## The experience of the Magnefar В<sub>6</sub> application in obstetric practice

O.A. Dyndar

**Цель исследования:** определение эффективности и безопасности применения беременными препарата Магнефар В<sub>6</sub> в аспекте снижения частоты акушерских и перинатальных осложнений.

**Материалы и методы.** Проведено обследование 60 женщин во второй половине беременности. В основную группу наблюдения вошли 30 беременных, которые с целью профилактики акушерских и перинатальных осложнений на протяжении второй половины беременности принимали препарат Магнефар В<sub>6</sub>; 30 беременных, не принимавших препараты магния, вошли в группу сравнения. Симптомы магниевого дефицита определяли путем анкетирования. Проведен анализ клинического течения второй половины беременности, родов, послеродового периода, состояния плода и новорожденного с определением частоты и структуры акушерских и перинатальных осложнений.

**Результаты.** Анкетное опрашивание, проведенное у беременных основной группы и группы сравнения в 24–26 нед, выявило симптомы дефицита магния в 86,6% случаев. После проведенной коррекции препаратом Магнефар В<sub>6</sub> в основной группе беременных отмечено существенное улучшение самочувствия и снижение частоты и тяжести проявлений магниевого дефицита. В то же время по мере увеличения срока гестации возросло количество беременных группы сравнения с симптомами дефицита магния, что негативно отразилось на течении беременности, родов, послеродового периода, состоянии плода и новорожденного. Основными осложнениями были: угроза преждевременных родов, преэклампсия, анемия, плацентарная дисфункция, симптомы респираторной вирусной инфекции, обострения экстрагенитальной патологии, гестационный сахарный диабет, преждевременный разрыв плодных оболочек, аномалии родовой деятельности, дистресс плода, дефект плацентарной ткани, эпизио-/перинеотомия. Послеродовой период осложнился расхождением швов промежности, субинволюцией матки, тромбозом поверхностных вен нижних конечностей, инфильтрацией послеоперационного шва, послеродовым эндометритом, геморроем. Осложнениями состояния новорожденных признаны: асфиксия, синдром дыхательных расстройств, реализация внутриутробного инфицирования, постгипоксическая энцефалопатия.

**Заключение.** Проведенная коррекция дефицита магния препаратом Магнефар В<sub>6</sub> обеспечила снижение частоты и тяжести осложнений течения беременности, родов, послеродового периода, улучшение состояния плода и новорожденного.

**Ключевые слова:** дефицит магния, акушерские и перинатальные осложнения, Магнефар В<sub>6</sub>.

**The objective:** to determine the efficacy and safety of the “Magnefar В<sub>6</sub>” application in pregnant women in the aspect of obstetric and perinatal complications frequency reduction.

**Materials and methods.** The examination of 60 women in the second half of pregnancy was conducted. A study group consisted of 30 pregnant women who in order to prevent obstetric and perinatal complications obtained «Magnefar В<sub>6</sub>» in the second half of pregnancy. The group of comparison was formed by 30 pregnant women who did not take any magnesium drugs. Magnesium deficiency symptoms were determined with the help of questionnaire. The clinical course of the second half of pregnancy, delivery, postpartum period, fetal and newborn status were analyzed with the determination of the frequency and structure of obstetric and perinatal complications.

**Results.** Questionnaire survey which was conducted by pregnant women of the main and comparative groups at 24–26 weeks, revealed symptoms of magnesium deficiency in 86,6% of cases. After the correction with the help of «Magnefar В<sub>6</sub>» in the main group of pregnant women there was a significant improvement in wellbeing and a decrease in the frequency and severity of magnesium deficiency. However, the increase of gestation period was coupled with the increase of pregnant women with magnesium deficiency symptoms, which had a negative impact on the course of pregnancy, delivery, the postpartum period, the state of the fetus and newborn. The main complications were: the threat of premature delivery, preeclampsia, anemia, placental dysfunction, symptoms of respiratory viral infection, extragenital pathology aggravation, gestational diabetes, premature rupture of membranes, abnormalities of labor, fetal distress, placental tissue defect, episio-/perineotomy. The postpartum period was complicated by the divergence of the perineal sutures, uterus subinvolution, thrombophlebitis of the superficial veins of the lower extremities, infiltration of the postoperative suture, postpartum endometritis, hemorrhoids. Complications of the newborn condition were: asphyxia, respiratory distress syndrome, the implementation of intrauterine infection, posthepatic encephalopathy.

**Conclusion.** The correction of magnesium deficiency with the help of «Magnefar В<sub>6</sub>» provided a reduction in the frequency and severity of complications of pregnancy, delivery, postpartum period, improving the condition of the fetus and newborn.

**Key words:** magnesium deficiency, obstetric and perinatal complications, Magnefar В<sub>6</sub>.

### Сведения об авторе

Дындарь Елена Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Шевченко, 13; тел.: (050) 444-95-09. E-mail: dyndar@ukr.net

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

- Бенюк В.О. Профилактика акушерских усладнений у жінок з метаболічним синдромом / В.О. Бенюк, О.А. Диндар, В.В. Курочка // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2012. – Т. 2, № 1. – С. 135–141.
- Гойда Н.Г. Роль законодательного органа Украины относительно мониторинга государственных программ в области здравоохранения / Н.Г. Гойда, Ю.П. Вдовиченко, Р.А. Моисеенко // Здоровье женщины. – 2017. – № 2 (118). – С. 33–35.
- Громова О.А. Мета-анализ эффективности и безопасности применения органических солей магния в акушерской практике / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.В. Пронин и др. // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 33–40.
- Диндар О.А. Особливості перебігу вагітності, пологів та стан новонароджених у жінок з метаболічним синдромом / О.А. Диндар // Семейная медицина. – 2014. – № 2 (52). – С. 150–153.
- Жабченко І.А. Результати наукових досліджень найбільш істотних факторів ускладненого перебігу періоду гестації у жінок України / І.А. Жабченко, С.П. Писарева, О.В. Шамасва // Здоров'я суспільства. – 2013. – № 1. – С. 43–48.
- Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П. [и др.]. Методы статистической обработки медицинских данных. – М.: РКНПК, 2012. – 42 с.
- Мороз Г.З. Магній в сучасній медицині: від теорії до клінічної практики / Г.З. Мороз // Therapia. Укр. мед. вісник. – 2015. – № 1. – С. 7–12.
- Профилактика невынашивания и преждевременных родов в современном мире. Резолюция Экспертного совета в рамках 16-го Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека (Берлин, 18–21 марта 2015 года). Информационное письмо. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2015. – 4 с.
- Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) [В.Е. Радзинский и др.]. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2015. – 48 с.
- Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. J Nutr Health Aging. 2016 Sep-Oct; 10(5): 377-85.
- Bruno V. Antidegenerative effects of Mg2+-valproate in cultured cerebellar neurons. Funct. Neurol., 2015, 10 (3). P. 121-130.
- Gonzalez W., Altieri P.I., Alvarado S. et al. Magnesium: the forgotten electrolyte // Bol. Asoc. Med. PR. – 2013. – 105, # 3. – P. 17-20.
- Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. Magnes Res. 2014 Jun; 17(2): 126-36.

Статья поступила в редакцию 15.02.2019



# Магнефар®

## В6

Магнію гідроаспарагінат+  
Піридоксину гідрохлорид



**Магнефар В6 – хелатна комбінація магнію аспарагінату і вітаміну В6 для нормального перебігу вагітності та правильного розвитку плоду**

Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.  
Реєстраційне посвідчення № UA/2789/01/01 від 21.04.2015 року.



# Фактори ризику затримки росту плода у вагітних із артеріальною гіпертензією

Ю.Я. Круть, О.В. Дейніченко

Запорізький державний медичний університет

Проблема затримки росту плода (ЗРП) є актуальною проблемою сучасного акушерства. Існуючі сьогодні критерії ЗРП не дозволяють діагностувати її на ранніх термінах вагітності. Це призводить до запізнілого проведення лікувальних та превентивних заходів. Отже, виникає необхідність удосконалення методів діагностики ЗРП.

**Мета дослідження:** визначення за допомогою анамнестичних та клініко-інструментальних стандартних методів факторів ЗРП у вагітних із артеріальною гіпертензією.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз 117 історій хвороб вагітних пацієнток із артеріальною гіпертензією, які знаходилися на лікуванні у Запорізькому обласному перинатальному центрі у 2017–2018 рр. Виконано дослідження методом «випадок-контроль». Жінки спостерігалися у термінах 26–36 тиж вагітності. Вагітних розподілили на дві групи. До 1-ї групи (основної) увійшли 14 вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією (ХАГ), у яких діагностували ЗРП. До 2-ї групи (група порівняння) увійшли 103 жінки із артеріальною гіпертензією, у яких не виявлено ЗРП. Спостереження за вагітними проводили згідно з діючими клінічними протоколами. Статистичний аналіз виконували із використанням програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № AXXR712D833214FAN5).

**Результати.** Статистично значущих відмінностей між групами пацієнток за структурою інших супутніх захворювань виявлено не було ( $p > 0,05$ ). Слід відзначити, що у переважній більшості жінок 1-ї групи встановлювали 2-й ступінь ХАГ (78,6%), тоді як у більшості пацієнток 2-ї групи (52,4%) визначали 1-й ступінь ХАГ ( $p < 0,05$ ). У переважній більшості пацієнток основної групи систолічний артеріальний тиск (САТ) перевищував 140 мм рт.ст. (78,6%), а діастолічний (ДАТ) перевищував 90 мм рт.ст. (85,7%) ( $p < 0,01$ ). Порушення матково-плацентарного кровообігу (ПМПК) визначали у 92,9% пацієнток 1-ї групи та у 20,4% осіб групи порівняння ( $p < 0,001$ ). При цьому ПМПК 3-го ступеня виявляли у 35,9% жінок 1-ї групи та у 1% пацієнток групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Усі вагітні отримували лікування згідно з медичними стандартами МОЗ України. Об'єм призначеної терапії не мав впливу на формування ЗРП ( $p > 0,05$ ). Фізіологічні пологи відбулися у більшості роділь.

**Заклучення.** За аналізом анамнестичних та стандартних клініко-інструментальних показників визначено наступні фактори ризику затримки росту плода (ЗРП): ХАГ 2-го ступеня, перевищення показників артеріального тиску понад 140 та 90 мм рт.ст., наявність ПМПК 2-го та 3-го ступенів. Призначення стандартних режимів лікування не впливало на розвиток ЗРП.

**Ключові слова:** фактори ризику, затримка росту плода.

Затримка росту плода (ЗРП) посідає вагоме місце серед причин дитячої захворюваності та смертності. ЗРП також є важливою медико-соціальною проблемою через широкий спектр ускладнень вагітності та негативні наслідки у постнатальний період [2, 3, 4, 8]. Сьогодні етіологію, патогенез та підходи до лікування ЗРП продовжують активно вивчати

згідно з протоколом МОЗ України № 782 від 29.12.2015 р. та літературними джерелами. Діагноз ЗРП встановлюють у разі зниження масо-ростового показника нижче 10-го перцентилу відповідно до гестаційного віку за наявності плацентарної недостатності [9]. З розширенням знань про патогенез фетоплацентарної недостатності та ЗРП було встановлено, що їхнє формування передовсім зумовлено зміною матково-плацентарного кровообігу, хронічною гіпоксією плода і метаболічними порушеннями [5]. В останні роки серед різних патогенетичних механізмів ЗРП основне значення надають хронічній гіпоксії організму матері і гіпофункції плаценти, внаслідок чого порушується транспорт кисню і необхідних поживних речовин до плода [1, 3, 8]. До факторів виникнення ЗРП належать:

- порушення розвитку плаценти,
- первинна ферментативна або судинна недостатність у матері,
- порушення матково-плацентарного кровотоку,
- погіршення реологічних властивостей крові,
- гіперагрегація еритроцитів і тромбоцитів,
- розлади мікроциркуляції,
- порушення судинного тонуусу внаслідок несприятливих факторів і різних ускладнень вагітності [1, 3, 5, 7, 9].

Існуючі сьогодні критерії розвитку плода не дозволяють виявляти ЗРП на ранніх термінах вагітності. Це призводить до запізнілої діагностики, проведення лікувальних та превентивних заходів. Отже, виникає необхідність удосконалення методів діагностики ЗРП.

**Мета дослідження:** визначення за допомогою анамнестичних та клініко-інструментальних стандартних методів факторів ЗРП у вагітних із артеріальною гіпертензією.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз 117 історій хвороб вагітних пацієнток із артеріальною гіпертензією, які перебували на лікуванні у Запорізькому обласному перинатальному центрі у 2017–2018 рр. Виконано дослідження методом «випадок-контроль».

Критерії включення до дослідження: вагітність, наявність хронічної артеріальної гіпертензії (ХАГ) 1–2-го ступеня.

Критерії виключення із дослідження: ХАГ 3-го ступеня, цукровий діабет, багатоплідна вагітність, хромосомні та генетичні порушення, тромбофілії, перинатальні інфекції, системні хвороби сполучної тканини.

Жінки спостерігалися у термінах 26–36 тиж вагітності. Вагітних розподілили на дві групи:

- до 1-ї групи (основної) увійшли 14 вагітних із артеріальною гіпертензією, у яких діагностували ЗРП;
- до 2-ї групи (група порівняння) увійшли 103 жінки із артеріальною гіпертензією, у яких не визначали ЗРП.

ХАГ та ЗРП діагностували згідно з діючими клінічними протоколами. Порушення матково-плацентарного кровообігу встановлювали за допомогою ультразвукового апарата «MyLabClassC-Esaote». Лікування вагітних проводили відповідно до діючих клінічних протоколів. Статистичний ана-

Кількість вагітностей і пологів у групах пацієнок

| Показник                | 1-а група, n=14 |      | 2-а група, n=103 |      | p     |
|-------------------------|-----------------|------|------------------|------|-------|
|                         | Абс. число      | %    | Абс. число       | %    |       |
| Одна вагітність         | 5               | 35,7 | 47               | 45,6 | >0,05 |
| Дві вагітності          | 6               | 42,9 | 30               | 29,2 | >0,05 |
| Більше двох вагітностей | 3               | 21,4 | 26               | 25,2 | >0,05 |
| Одні пологи             | 6               | 42,9 | 57               | 55,3 | >0,05 |
| Двоє пологів            | 8               | 57,1 | 35               | 34,0 | >0,05 |
| Більше двох пологів     | 0               | 0    | 11               | 10,7 | >0,05 |

Таблиця 2

Рівні артеріального тиску у групах пацієнок

| Показник           | 1-а група, n=14 |      | 2-а група, n=103 |      | p      |
|--------------------|-----------------|------|------------------|------|--------|
|                    | Абс. число      | %    | Абс. число       | %    |        |
| САТ ≤140 мм рт.ст. | 3               | 21,4 | 65               | 63,1 | <0,01  |
| САТ >140 мм рт.ст. | 11              | 78,6 | 38               | 36,9 | <0,01  |
| САТ >150 мм рт.ст. | 11              | 78,6 | 15               | 14,6 | <0,001 |
| ДАТ ≤90 мм рт.ст.  | 2               | 14,3 | 78               | 75,7 | <0,001 |
| ДАТ >90 мм рт.ст.  | 12              | 85,7 | 25               | 24,3 | <0,001 |
| ДАТ >100 мм рт.ст. | 11              | 78,6 | 17               | 16,5 | <0,001 |

ліз виконували із використанням програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Статистичну значущість відмінностей між групами за якісними показниками визначали за допомогою точного критерію Фішера, за кількісними – за допомогою Т-критерію Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

За віковою характеристикою групи вагітних із артеріальною гіпертензією статистично значуще не відрізнялися: середній вік пацієнок 1-ї групи становив 28,9±2,0 року, 2-ї групи – 29,2±0,6 року (p>0,05). В основному у 1-й групі переважали жінки із другою вагітністю та другими пологами. Близько 1/4 пацієнок мали понад дві вагітності. Більше двох пологів у жінок 1-ї групи не було. Попередні переривання вагітностей виявлено в 1/5 жінок 1-ї групи та в 1/3 – 2-ї групи; p>0,05 (табл. 1).

Серед супутніх уражень у вагітних визначали:

- преєклампсію (5 (35,7%) жінок 1-ї групи та 41 (39,8%) особа 2-ї групи);
- ожиріння (4 (28,6%) пацієнтки 1-ї групи та 25 (24,3%) осіб 2-ї групи);
- варикозну хворобу (2 (14,3%) жінки 1-ї групи і 12 (11,7%) вагітних 2-ї групи);
- патологію сечовидільної системи (1 (7,1%) випадок у 1-й групі та 3 (2,9%) випадки у 2-й групі).

Інші захворювання спостерігалися лише у жінок, у яких не було діагностовано ЗРП:

- патологія щитоподібної залози (7 випадків),
- анемія вагітних (6 випадків),
- хронічний вірусний гепатит С (3 випадки),
- патологія нервової системи (2 випадки),
- патологія серцево-судинної системи (1 випадок).

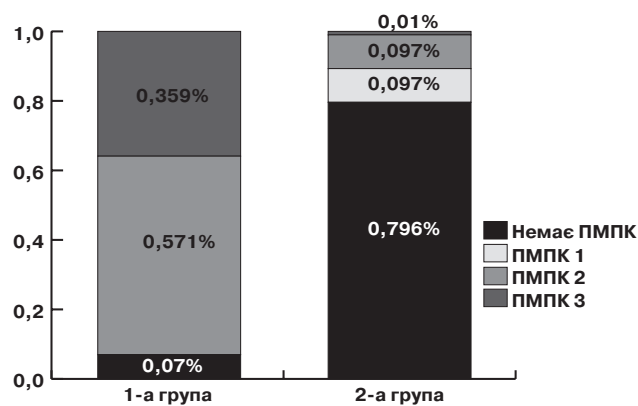
Статистично значущих відмінностей між групами пацієнок за структурою супутніх захворювань виявлено не було. Проте, за даними літературних джерел [5], у жінок із ЗРП ожиріння, патологію серцево-судинної системи та нирок визначали достовірно частіше. За іншими даними [6] преєклампсія, цукровий діабет та патологія нирок були факторами розвитку ЗРП у вагітних. Але зазначені дослідження ви-

конували у всіх жінок, а не лише у пацієнок із артеріальною гіпертензією 1-го та 2-го ступенів.

Слід відзначити, що у переважній більшості жінок 1-ї групи встановлювали 2-й ступінь ХАГ – 78,6%, тоді як у більшості пацієнок 2-ї групи визначали 1-й ступінь – 52,4% (p<0,05).

У переважній більшості пацієнок основної групи систолічний артеріальний тиск (САТ) перевищував 140 мм рт.ст. (78,6%), а діастолічний (ДАТ) перевищував 90 мм рт.ст. (85,7%). При цьому у переважній більшості жінок рівні САТ і ДАТ сягали відповідно більше 150 та 100 мм рт.ст. (p<0,001). У пацієнок групи порівняння у 63,1% випадків рівні САТ не перевищували 140 мм рт.ст., а ДАТ – 90 мм рт.ст. у 75,6% (табл. 2).

Порушення матково-плацентарного кровообігу (ПМПК) визначали у 92,9% пацієнок 1-ї групи та у 20,4% осіб групи порівняння (p<0,001). При цьому ПМПК 3-го ступеня спостерігалися у 35,9% жінок 1-ї групи та в 1% пацієнок групи порівняння (p<0,05). У жінок, у яких діагностували порушення розвитку плода, переважно встановлювали ПМПК 2-го ступеня (57,1%), тоді як у пацієнок, у яких не виявили ЗРП ПМПК 1-го і 2-го ступенів діагностували у 9,7% жінок. ПМПК 1-го ступеня в осіб 1-ї групи виявлено не було (p<0,05; малюнок).



Розподіл пацієнок із різними ступенями порушень матково-плацентарного кровообігу (ПМПК), %

Отримані результати не суперечать висновкам інших дослідників [1, 2]. Тобто, ПМПК є одним із ключових факторів, що призводять до розвитку ЗРП.

Усі вагітні отримували лікування згідно зі стандартами МОЗ України. Усім пацієнткам було призначено лікарський засіб із центральною антиадренергічною дією (метилдопа). Поєднану терапію із застосуванням метилдопи та антагоніста кальцієвих каналів (ніфедипін) застосовували у 9 (64,3%) жінок 1-ї групи та у 47 (45,6%) вагітних 2-ї групи. Три-терапію із застосуванням метилдопи, ніфедипіну та блокатора  $\beta$ -рецепторів – биспрололу призначали 6 (42,9%) жінкам 1-ї групи та 12 (11,7%) особам 2-ї групи. Також більшість пацієнток отримували симптоматичну терапію із застосуванням гліциседу, екстракту валеріани, клофеліну тощо. Об'єм призначеної терапії не мав впливу на формування ЗРП ( $p > 0,05$ ).

Маса плода під час народження сягала у середньому  $2425,0 \pm 121,7$  г у жінок 1-ї групи та  $2948,0 \pm 58,0$  г у пацієнток 2-ї групи ( $p < 0,01$ ). Фізіологічні пологи відбулися у більшості роділь. Кесарів розтин виконали у 6 (42,9%) жінок 1-ї групи та у 12 (11,7%) пацієнток групи порівняння ( $p < 0,01$ ). Вакуум-екстракцію плода здійснювали у 6 (5,8%) жінок 2-ї групи.

### Факторы риска задержки роста плода у беременных с артериальной гипертензией Ю.Я. Круть, Е.В. Дейниченко

Проблема задержки роста плода (ЗРП) является актуальной проблемой современного акушерства. Существующие сегодня различные критерии ЗРП не позволяют диагностировать ее в ранние сроки беременности. Это приводит к запоздалому проведению лечебных и превентивных мероприятий. Таким образом, возникает необходимость усовершенствования методов диагностики ЗРП.

**Цель исследования:** определение с помощью анамнестических и клинико-инструментальных стандартных методов факторов ЗРП у беременных с артериальной гипертензией.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 117 историй болезней беременных пациенток с артериальной гипертензией, которые находились на лечении в Запорожском областном перинатальном центре в 2017–2018 гг. Выполнено исследование методом «случай-контроль». Женщины наблюдались в сроках беременности 26–36 нед. Беременных разделили на две группы. В 1-ю группу (основную) вошли 14 беременных с хронической артериальной гипертензией (ХАГ), у которых диагностировали ЗРП. Во 2-ю группу (группа сравнения) вошли 103 женщины с ХАГ, у которых не определяли ЗРП. Лечили беременных соответственно действующим клиническим протоколам. Статистический анализ выполняли с использованием программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № АХХR712D833214FAN5).

**Результаты.** Достоверных отличий между группами пациенток по структуре сопутствующих заболеваний не установлено ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что у большинства женщин 1-й группы определяли 2-ю степень ХАГ (78,6%), тогда как у большинства пациенток 2-й группы (52,4%) определяли ее 1-ю степень ( $p < 0,05$ ). У преобладающего большинства пациенток основной группы систолическое артериальное давление превышало 140 мм рт.ст. (78,6%), а диастолическое превышало 90 мм рт.ст. (85,7%) ( $p < 0,01$ ). Нарушения маточно-плацентарного кровообращения (НМПК) имели место в 92,9% пациенток 1-й группы и у 20,4% женщин группы сравнения;  $p < 0,001$ . При этом НМПК 3-й степени выявили у 35,9% женщин 1-й группы и у 1% пациенток группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Все беременные получали лечение согласно стандартам МЗ Украины. Объем назначенной терапии не имел влияния на формирование ЗРП ( $p > 0,05$ ). У большинства рожениц произошли физиологические роды.

**Заключение.** После анализа анамнестических и стандартных клинико-инструментальных показателей определили следующие факторы риска задержки роста плода (ЗРП): ХАГ 2-й степени, превышение показателей артериального давления более 140 и 90 мм рт.ст., наличие НМПК 2-й и 3-й степени. Назначение стандартных режимов лечения не влияло на возникновение ЗРП.

**Ключевые слова:** факторы риска, задержка роста плода.

### ВИСНОВКИ

За аналізом анамнестичних та стандартних клініко-інструментальних показників визначено наступні фактори ризику виникнення затримки росту плода (ЗРП): хронічна артеріальна гіпертензія (ХАГ) 2-го ступеня, перевищення показників артеріального тиску понад 140 та 90 мм рт.ст., наявність порушень матково-плацентарного кровообігу 2-го та 3-го ступенів. До факторів ризику виникнення ЗРП не входили: поєднання ХАГ у вагітних з ожирінням, патологією серцево-судинної системи та нирок.

Призначення стандартних режимів лікування за різними схемами (монотерапія лікарським засобом із центральною антиадренергічною дією (метилдопа), поєднана терапія із застосуванням метилдопи та антагоніста кальцієвих каналів (ніфедипін), три-терапія із застосуванням метилдопи, ніфедипіну та блокатора  $\beta$ -рецепторів – биспрололу) не попереджало появи ЗРП.

**Перспективи подальших досліджень.** Необхідне поглиблене вивчення патогенетичних механізмів формування ЗРП у вагітних із ХАГ.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### Risk factors of fetal growth restriction in pregnant women with arterial hypertension Yu. Ya. Krut, O. V. Deinichenko

The problem of fetal growth restriction (FGR) is an actual problem of modern obstetrics. Nowadays, the existing various criteria for FGR do not allow to diagnose it in the early stages of pregnancy. This leads to late treatment and preventive measures. Thus, there is a need to improve the methods of diagnosing FGR.

**The objective:** determine the risk factors of FGR in pregnant women with arterial hypertension using anamnestic and clinical-instrumental standard methods.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of 117 cases of histories of pregnant patients with arterial hypertension, which were treated in the Zaporizhia regional perinatal center in 2017–2018 was carried out. A «case-control» study has been completed. Women were observed in gestational age of 26–36 weeks. Pregnant women were divided into 2 groups. Group 1 included 14 pregnant women with chronic arterial hypertension (CAH) who had FGR. Group 2 (comparison group) consisted of 103 women with CAH, who did not have FGR. Pregnant women were treated according to the current clinical protocols. Statistical analysis was performed using the program «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № АХХR712D833214FAN5).

**Results.** Significant differences between groups of patients in the structure of associated diseases have not been established,  $p > 0,05$ . It should be noted that grade 2 of CAH was determined in the majority of women in group 1 (78,6%), whereas in the majority of patients in group 2, grade 1 was determined (52,4%),  $p > 0,05$ . The systolic blood pressure exceeded 140 mmHg (78,6%), and the diastolic blood pressure exceeded 90 mmHg (85,7%) in the overwhelming majority of patients in the main group,  $p > 0,01$ . Disturbance of the utero-placental circulation (DUPC) occurred in 92,9% of patients in group 1 and in 20,4% of women in the comparison group,  $p > 0,001$ . At the same time, grade 3 of DUPC was in 35,9% of women in the 1st group and in 1% of the comparison group patients,  $p > 0,05$ . All pregnant women received treatment according to the standards of the Ministry of Health of Ukraine. The amount of prescribed therapy had no effect on the formation of FGR,  $p > 0,05$ . Physiological labors were performed in the majority of pregnant women.

**Conclusions.** The following risk factors for fetal growth restriction were identified after analyzing the anamnestic and standard clinical and instrumental indices: CAH of grade 2, excess blood pressure values greater than 140 and 90 mmHg, presence of DUPC of 2 and grade 3. The appointment of standard treatment regimens did not affect the occurrence of FGR.

**Key words:** risk factors, delayed fetal development.

**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](mailto:yuriy.krut@ukr.net)

**Дейниченко Елена Валерьевна** – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26; тел.: (097) 905-54-51. E-mail: [agol0309@gmail.com](mailto:agol0309@gmail.com)

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Басистий О.В. (2016). Морфофункціональні зміни в плаценті у вагітних при затримці росту плода. Health of woman. 8(114): 55-58
- Егорова Я.А., Заболотнов В.А., Рыбалка А.Н. (2015). Задержка внутриутробного развития плода в перинатальной медицине (обзор). Здоровье женщины. 4(100): 48-51.
- Колокот Н.Г. (2018). Удосконалення діагностики затримки росту плода у вагітних шляхом використання біохімічних маркерів, що характеризують порушення стрес адаптації. Запорожский медицинский журнал. 20; 2(107): 231-235.
- Коростіль М.О., Чорна О.О. (2016). Затримка росту плода при доношеній і недоношеній вагітності. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 1: 20-23.
- Косілова С.Є. (2016). Акушерські та перинатальні ускладнення, як фактори ризику затримки росту плода. Буковинський медичний вісник. 20; 2(78): 48-50.
- Хлібовська О.І., Овчарук В.В., Дживак В.Г. (2014). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 1: 168-170.
- Янюта Г.С., Савка Т.П., Басистий О.В. (2016). Затримка росту плода: діагностика та перинатальні наслідки. Health of woman. 9(115): 99-102.
- Jacqueline E.A.K. Bamfo, Anthony O. Odibo. (2011). Diagnosis and management of fetal growths restriction. Journal of pregnancy. Article ID 640715, doi: 10.1155/2011/640715
- Sharma D., Shastri S., Sharma P. (2016). Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. Clinical medicine insights: pediatrics. 10: 67-83.

Статья поступила в редакцию 21.12.2018

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

## МИНЗДРАВ: ПРЕДУПРЕДИТЬ ДИАБЕТ МОЖНО В 80% СЛУЧАЕВ

В кризисном медиа центре, вчера, 12 ноября, прошла пресс-конференция «От Всемирного Дня диабета – до года активных вмешательств и изменений». Представители Международной диабетической федерации (IDF), ОО «Украинская диабетическая федерация» (УДФ), ГУ «Центр общественного здоровья МОЗ Украины», Национальной медицинской академии последипломного образования имени П. Л. Шупика представили информационную кампанию «Диабет касается каждой семьи».

Эта кампания инициирована украинской диабетической федерацией и ассоциацией эндокринологов Украины при поддержке Центра общественного здоровья МОЗ Украины. Кампания стартовала в ноябре и продлится в течение года, концентрируясь на просвещении в сфере диабета. В мире сейчас более 425 000 000 людей живут с диабетом. По официальным данным Центра медицинской статистики МОЗ, в 2017 году в Украине зарегистрировано 1270929 больных диабетом, в том числе пациентов с впервые установленным диагнозом – 103 927 человек, под диспансерным наблюдением на конец года находятся 1183 047 человек.

Количество впервые диагностированных из года в год увеличивается: так, в 2017 году зарегистрировано на 2% больше случаев заболевания диабетом, чем в 2016 году. Большинство из больных страдают диабетом II типа, который в 80% можно предотвратить. Профилактика диабета и проведение исследований, направленных на диагностирование диабета II типа, являются элементами национального плана мероприятий по неинфекционным заболеваниям для достижения глобальных целей устойчивого развития, принятого в июле этого года правительством.

Для профилактики заболевания пациентам важно вести здоровый образ жизни: достичь нормального веса тела и поддерживать его, придерживаться здорового питания и уделять не менее 150 минут в неделю регулярной физической активности, также стоит отказаться от вредных привычек, рекомендуют специалисты. Также 50% случаев диабета II типа – остаются недиагностированными и, чем позже диагностирован диабет, тем труднее и дороже лечение, страшнее последствия неосмотрительного отношения к своему здоровью.

Автор: Светлана Евсеева

Источник: Медицинский портал Здоров-Инфо

# Сучасні підходи до розродження жінок із затримкою внутрішньоутробного росту плода на тлі преєклампсії

Н.Ю. Бисага

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Гіпертензивні розлади під час вагітності залишаються важливою медичною і соціальною проблемою суспільної охорони здоров'я та діагностуються приблизно у 12–24% вагітностей. У структурі причин материнської смертності преєклампсія вагітних протягом останніх 10 років посідає в основному 3–4-е місце. Преєклампсія підвищує ризик небажаних наслідків вагітності не тільки для матері, але й для плода. Показник перинатальної смертності для даної патології коливається у межах 10–30%, перинатальної захворюваності – 463–780%. Перинатальна захворюваність і смертність при преєклампсії зумовлені недоношеністю (30,0%), хронічною гіпоксією (40,0%), внутрішньоутробною затримкою розвитку плода (30,0%).

**Ключові слова:** вагітність, преєклампсія, ендотелій, затримка внутрішньоутробного росту плода.

Існує відома акушерська аксіома: преєклампсію можна вилікувати тільки шляхом розродження або переривання вагітності. З огляду на тяжкість перебігу преєклампсії, кращою ситуацією вважається, коли гестаційний вік наближається до терміну пологів, що дає змогу провести розродження пацієнтки та мінімізувати акушерські й перинатальні втрати. Дилема виникає тоді, коли діагноз преєклампсії встановлюють у терміні вагітності до 34 тиж гестації. Існує ще одна аксіома медицини: профілактика краща за лікування. Однак ефективна профілактика полягає у проведенні відповідного спостереження і дослідження вагітних групи високого ризику розвитку гіпертонічних розладів, що разом із необхідним лікуванням буде сприяти зниженню ризику розвитку преєклампсії.

**Мета дослідження:** узагальнення даних про сучасні підходи до розродження жінок із затримкою внутрішньоутробного росту плода на тлі преєклампсії.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчення іноземних та вітчизняних джерел літератури за останні 10 років щодо виявлення сучасних підходів до розродження жінок із затримкою внутрішньоутробного росту плода на тлі преєклампсії.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Провідне місце у патогенезі преєклампсії насамперед належить функціональному стану ендотелію судин, що є одним із основних факторів регуляції судинного тону, міграції клітин крові у судинну стінку, синтезі про- і протизапальних факторів, здійснює протекторні функції. Ендотелій судин також відіграє ключову роль у підтриманні нормального їхнього функціонування за допомогою синтезу оксиду азоту та ендотеліну, що регулюють судинний тонус, агрегацію тромбоцитів, проліферацію гладком'язових елементів судинної стінки, стану мікроциркуляції та всіх її складових [1, 2, 3].

З урахуванням високого ризику акушерської фармакологічної поліпрагмазії, сучасний клініцист стикається з певними труднощами під час вибору препаратів для профілактики преєклампсії (препаратів магнію, донаторів та прекурсорів

оксиду азоту, антиагрегантів, антиоксидантів, препаратів, які містять поліненасичені жирні кислоти) [4, 5]. Насамперед це пов'язано з терміном гестації, коли можна призначити препарат із урахуванням його тератогенної дії на плід, по-друге, підібрати адекватну дозу препарату і проводити своєчасний моніторинг клінічної ефективності лікування.

Вивчення необхідності застосування саме ендотеліотропних препаратів під час періоду гестації є вкрай цікавим і важливим для покращання прогнозу перебігу вагітності з метою попередження тяжкої перинатальної патології. Преєклампсія, що є досить сильним гіпоксичним стимулом, зумовлює формування адаптаційних реакцій не тільки з боку фетоплацентарного комплексу, але й з боку крові, та здійснює суттєвий вплив на всю систему транспорту кисню, ініціює функціональну перебудову біологічних структур, які беруть участь в енергетичному забезпеченні організму [6, 7]. Зниження плацентарного кровотоку, яке призводить до ішемії плаценти, у свою чергу, вмикає компенсаторні механізми, що спрямовані на відновлення її перфузії. Вазопресорні речовини, які виділяються ішемізованою плацентою, поглиблюють дисфункцію ендотелію і тягнуть за собою прогресування артеріальної гіпертензії та обтяження преєклампсії у вагітної [8, 9].

Ендотелій, за класичним визначенням, – одношаровий пласт спеціалізованих клітин, який є внутрішнім шаром кровоносних, лімфатичних судин та порожнини серця. В організмі людини із середньою масою тіла знаходиться близько 1,8 кг ендотеліоцитів, або один трильйон клітин. Згідно з сучасними уявленнями, ендотелій – активний ендокринний орган, що дифузно розсіяний по всіх тканинах та є найбільшим в організмі людини. Визначено основні його функції: регуляція проникності судин та судинного тону, участь у процесах гемостазу, ремоделювання судин, контроль неспецифічних запальних реакцій, імунна та ферментативна активність [8, 10].

Одним із найважливіших модуляторів більшості основних функцій ендотелію вважається оксид азоту, відкриття ключової ролі якого в реалізації механізмів серцево-судинного гомеостазу вченими R.F. Furchgott, L.G. Ignarro, F. Murad було відзначено Нобелівською премією у 1998 р. [11].

Оксид азоту (NO) є найсильнішим серед усіх відомих вазодилаторів. Він утворюється в ендотеліоцитах із L-аргініну за наявності кисню за допомогою ферменту NO-синтетази. Окрім наведеного механізму синтезу NO, існує також нітриг-редуктазна система регенерації NO, роль якої зростає при дефіциті кисню. Середній час напіврозпаду NO становить лише декілька секунд, у зв'язку з чим він забезпечує ауторегуляцію кровотоку тільки локально [8, 12].

Аргінін – умовно незамінна амінокислота, що вперше виділена у 1886 р. E. Schulze та E. Winterstein у 1897 р. Аргінін є необхідним джерелом для синтезу білків та багатьох біологічно важливих молекул, таких, як орнітин, пролін, поліаміни, креатин та агматин. Але головна роль аргініну в організмі людини – бути субстратом для синтезу NO [11, 13].

Саме системі L-аргінін–оксид азоту сучасне акушерство відводить провідну вазорегуляторну роль у період гестації. Відомо, що під час нормального перебігу вагітності зростає актив-

ність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що сприяє збільшенню кількості плазми та загального об'єму води в організмі. При цьому на тлі активації наведеної функціональної системи спостерігається зменшення загального периферійного опору та артеріального тиску, що пов'язано зі зниженням в організмі вагітних відповіді на дію вазоконстрикторних пептидів та амінів. Наведені зміни, у свою чергу, є наслідком інтенсифікації системи L-аргінін–оксид азоту та відбуваються через підвищення вмісту в організмі гормонів вагітності. На даному науковому етапі провідні світові вчені саме із дисфункцією ендотелію все частіше пов'язують такі ускладнення гестаційного процесу, як плацентарна дисфункція (ПД) та прееклампсія [7].

Наведені дані зумовлюють проведення подальших наукових заходів щодо поглиблення вивчення питання про роль ендотелію, вільного L-аргініну та системи L-аргінін–оксид азоту в цілому у розвитку прееклампсії та інших акушерських ускладнень. Згідно з отриманими результатами, вміст вільного аргініну у сироватці крові пацієнток за умови неускладненого перебігу вагітності залишається незмінним протягом I триместра ( $23,11 \pm 1,79$  проти  $24,01 \pm 0,38$  мл/л у невагітних жінок;  $p < 0,05$ ) та суттєво зростає у II триместрі ( $51,06 \pm 4,11$  мл/л;  $p < 0,05$ ). Підвищення рівня вільного аргініну у даний період вагітності забезпечує оптимальний рівень синтезу NO та сприяє фізіологічному перебігу гестаційного процесу. Третій триместр характеризується зниженням вмісту аргініну до  $28,89 \pm 2,02$  мл/л ( $p < 0,05$ ). Перед настанням пологів кількість вільного аргініну в організмі обстежених пацієнток поволі зменшується ( $25,81 \pm 1,02$  мл/л;  $p < 0,05$ ), що може мати відношення до індукції пологової діяльності. Отримані дані відповідають результатам провідних науковців та можуть слугувати діагностичним маркером обміну аргініну під час вагітності [7, 9].

Привертає на себе увагу відсутність суттєвих змін щодо вмісту вільного аргініну у разі прееклампсії легкого ступеня ( $24,03 \pm 1,89$  мл/л;  $p < 0,05$ ) та його значне зниження у 1,4 разу при прееклампсії середнього ступеня тяжкості ( $16,87 \pm 0,69$  мл/л;  $p < 0,05$ ). Отримані дані повністю відповідають результатам міжнародних клінічних досліджень, згідно з якими ступінь зниження вмісту вільного аргініну у крові вагітних є пропорційним щодо ступеня тяжкості прееклампсії [14].

Установлено також, що у разі наявності у пацієнток плацентарної дисфункції, якій притаманні ознаки порушення дозрівання плаценти, але немає інструментальної та клінічної картини синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода (СЗВРП) та гіпоксії плода, вміст аргініну майже такий, як і у здорових вагітних ( $23,15 \pm 1,87$  проти  $23,11 \pm 1,79$  мл/л;  $p < 0,05$ ). Даний факт свідчить про можливість формування ПД під впливом інших чинників, які не пов'язані з дисфункцією системи L-аргінін–оксид азоту. Але згідно з результатами досліджень провідних науковців світу, збереження при цьому оптимального рівня синтезу NO може перешкоджати розвитку СЗВРП та гіпоксії плода, й розглядається ними як компенсаторний механізм нівелювання проявів ПД на початку її розвитку [7, 8].

Під час вагітності, яка ускладнена СЗВРП та гіпоксією плода, вміст вільного аргініну знижений майже у 2,5 разу щодо кількості аргініну у здорових вагітних в аналогічний період ( $18,27 \pm 1,08$  проти  $51,06 \pm 4,11$  мл/л;  $p < 0,05$ ). У наукових роботах останнього часу наведений феномен пояснюється зменшенням активності NO-синтезас, як наслідок – погіршення синтезу NO, розвитком ацидозу, пошкодженням транспортних систем для L-аргініну у плаценті. Дефіцит NO призводить до порушень кровотоку у плаценті, що спричинює затримку розвитку плода та його гіпоксію [8].

Існує достатньо велика група препаратів, що використовуються для профілактики прееклампсії. Проте отримані результати свідчать про те, що єдиним препаратом із доведеною клінічною ефективністю у вагітних групи високого ризику розвитку прееклампсії є ацетилсаліцилова кислота (АСК) у дозі 75–150 мг/добу, у вагітних групи низького ризику розви-

тку прееклампсії – препарати кальцію у дозі 1–2 г/добу. Ефективність інших препаратів для профілактики прееклампсії не доведена. За результатами проведеного дослідження, показана висока клінічна ефективність профілактичної терапії малими дозами АСК із 12 тиж вагітності у жінок з групи високого ризику розвитку прееклампсії з децидуальною васкулопатією. Це сприяє, по-перше, зниженню загального ризику розвитку опосередкованих прееклампсією ускладнень; по-друге, достовірному покращенню неонатальних результатів.

Останнім часом особлива увага приділяється проблемі діагностики та перинатального менеджменту при затримці росту плода. Позаяк негативні наслідки народження дітей з низькою масою тіла проявляються не тільки безпосередньо у перші тижні і місяці їхнього життя, а й у віддалений період, вони можуть стати причиною виникнення і тяжкого перебігу низки захворювань.

Уперше в 1961 р. Warkani і Sabbage повідомили про взаємозв'язок маси, зросту та окружності голівки плода, а також дали визначення уповільнення росту плода (fetal growth retardation). Згодом Campbell і Lubchenko представили важливі дані про особливості внутрішньоутробного і постнатального росту дітей в різних популяціях, співвідношеннях окружності голівки, грудної клітки і живота плода, довжини стегна, а також про значення наведених параметрів у визначенні гестаційного віку і їхньої відповідності терміну гестації.

Затримка (обмеження росту плода) є ускладненням перебігу перинатального періоду і результатом реалізації багатьох чинників. Патологіологічні механізми, що призводять до цього, асоціюються із ішемічними плацентарними змінами і мають загальні закономірності з розвитком прееклампсії і відшаруванням плаценти. Реалізація цих механізмів широко варіює, але в тяжких випадках призводить до необхідності дострокового розродження. Беручи до уваги значний прогрес реалізації сучасних перинатальних технологій, принципів інтенсивної терапії, виходжування та реабілітації дітей з низькою масою тіла, вдалося знизити частоту перинатальної і малюкової захворюваності та смертності.

Проте з огляду на потенційну можливість впливу народження дитини з низькою масою тіла, затримкою росту плода, недоношеного новонародженого на підвищення ризиків розвитку тяжких ускладнень, що реалізуються у дорослому віці (ішемічна хвороба серця, ішемічний інсульт, порушення толерантності до глюкози, ожиріння), в останні десять років все більше уваги приділяється точності діагностики, прогнозування розвитку ускладнень і ведення вагітності при затримці росту плода.

Передбачається, що ішемія плаценти є найбільш частою причиною затримки (зупинення) росту плода. Зміни розвитку плаценти пов'язані з дисбалансом медіаторів ангіогенезу, низка яких вже використовується як ранній маркер визначення ризику. Однак основою встановлення діагнозу затримки росту плода і визначення термінів розродження є ультразвукова діагностика. У той самий час незважаючи на виявлення закономірностей погіршення стану плода з затримкою росту, подальші спостереження зафіксували, що далеко не у кожного плода з даною патологією буде однаково прогресування відхилень у показниках доплер-УЗД та інших параметрів його стану. Більшість дослідників схиляються до думки, що критичним фактором захворюваності та смертності при затримці росту плода є гестаційний вік під час пологів.

Термін розродження залежить від результатів моніторингу плода і гестаційного віку. Показано розродження, якщо спостерігаються зміни показників кардіотокографії або низький бал біофізичного профілю. Відсутність або зворотний кровотік у пупкової артерії асоційовані з фетальною гіпоксією і ацидозом, високим ризиком перинатальної захворюваності і смертності, тому прийняття рішення про дострокове розродження плода з низькою масою тіла залежить від можливості медичною закладу надати новонародженому адекватну неонатальну допомогу.

Сьогодні під час аналізу даних літератури стає зрозумілим, що у прихильників раннього розродження у разі затримки росту плода є свої резони. У новонароджених із затримкою росту, у яких були задокументовані ознаки внутрішньоутробного ацидозу або діагностували значні відхилення у серцевій діяльності, відзначені тяжкі порушення неврологічного розвитку у віці двох років.

У плодів, у яких діагностували негативні показники кровотоку у низхідній аорті, у період новонародженості відзначені високі показники смертності від некротичного виразкового коліту і геморагічного синдрому, що відображає неадекватну перфузію органів плода внаслідок перебудови циркуляції крові при фетальній гіпоксемії.

Прихильники раннього розродження відстоюють позицію, що саме ця стратегія повинна реалізовуватися, коли є зміна шунтування кровотоку у фетальній центральній нервовій системі (ЦНС), тобто раніше, ніж виявляються зміни кардіотокографії або біофізичного профілю. Якщо по відношенню до доношених плодів дана стратегія може реалізуватися, то вельми контраверсійним є рішення про дострокове розродження недоношеного плода із затримкою росту. У чому контраверсійність: при достроковому розродженні у терміні до 37 тиж не завжди можливо досягти зрілості плода, а у плода вже може розвиватися ацидоз. Ступінь ізольованих і сумарних пошкоджень передбачити дуже складно. У жодній роботі не доведено, що має місце перевага розродження на етапі гіпоксії плода без ацидозу над наслідками недоношеності.

Необхідні багатоцентрові дослідження щодо переваги і недоліків різних видів і термінів втручань при затримці внутрішньоутробного росту плода. Найбільш складний вибір стоїть перед акушерами-гінекологами у разі необхідності розродження у терміні до 32 тиж внаслідок серйозних змін, що фіксуються при доплер-УЗД та кардіотокографії. Якщо буде вибрана вичікувальна тактика, цілком можлива внутрішньоутробна смерть плода. У той самий час розродження, а найчастіше – абдомінальним шляхом, може закінчитися ранньою неонатальною смертю або тяжкою інвалідністю дитини. В обох випадках акушери-гінекологи стикаються з медичними, психологічними, соціальними, а часом і юридичними проблемами. Тяжка інвалідність дитини може вплинути на реалізацію репродуктивних планів матері: від відкладання до відмови від повторних пологів. Необхідно ретельне консультування у прийнятті консенсусного рішення. Доцільність розродження плода у терміні до 26 тиж при затримці росту і масі до 600 г піддається сумніву більшістю авторів. Ретельне документування точного терміну вагітності, серія досліджень при внутрішньоутробній затримці росту плода, доповнення даних доплер-УЗД іншими методами досліджень дозволяють визначити точні показання до розродження, його терміни і методи.

Стан здоров'я та якість життя вагітних значною мірою зумовлюють перебіг перинатального періоду, особливо у дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), кількість яких у загальній популяції новонароджених неухильно зростає [15, 16]. У дітей із низькою масою тіла під час народження спостерігається дисбаланс мікроелементів (МЕ). Обмін мікроелементів у недоношених дітей із ЗВУР відрізняється особливою лабільністю. Переважно інтестинальний шлях виділення всіх МЕ у недоношених дітей дає підставу припустити, що у них є як порушення всмоктування МЕ у травному тракті, так і підвищення екскреції із сечею. Дисбаланс МЕ, а також високий рівень метаболічних процесів і функціональна незрілість органів і систем у даної групи новонароджених зумовлюють актуальність пошуку шляхів корекції порушень обміну МЕ у новонароджених із ЗВУР. Патологічний перебіг перинатального періоду є ознакою порушення метаболізму, а особливо МЕ, яким належить пріоритетна роль у формуванні адаптаційного синдрому, що потребує корекції.

На сьогодні затримка розвитку плода (ЗРП), що ускладнює

перебіг вагітності, залишається однією з провідних проблем акушерства, призводячи до збільшення кількості таких грізних ускладнень, як анте- та інтранатальна загибель плода, дитяча захворюваність і смертність, а також до несприятливих віддалених наслідків для дитини. Проблема ж вродженої інфекції (ВІ) у новонароджених із ЗВУР мало вивчена, хоча саме за даного поєднання прогноз для дитини є найбільш несприятливим.

Дослідження генів, що контролюють активність цитокінів, які є медіаторами запалення, – одне з важливих завдань у розкритті патогенетичних ланок ініціації та перебігу ВІ. Цитокіни визначають функціональну кооперацію клітин при реалізації реакції запалення; при цьому кооперація клітин може бути як позитивною, так і негативною. Негативну дію на функції нейтрофільних гранулоцитів чинять такі протизапальні цитокіни, як ІЛ-10, що супресує продукцію практично всіх прозапальних цитокінів. ІЛ-10 пригнічує транскрипцію генів цитокінів запалення у нейтрофільних гранулоцитах. За даними літератури, алель А поліморфізму гена ІЛ-10: 592 С>А асоційована з підвищеним рівнем спонтанної і стимульованої продукції ІЛ-10 мононуклеарами крові, що приводить до зниження інтенсивності запальної реакції і перемикання відповіді Th1>Th2 [17]. Низка авторів вказує на взаємозв'язок підвищеної частоти алеля ІЛ-10-592 А з тяжкістю сепсису, розвитком поліорганної недостатності і високою ймовірністю летального результату, що підтверджує важливий внесок алельного поліморфізму генів цитокінів в індивідуальні відмінності хворих на сепсис за характером перебігу інфекційного процесу й ефективності механізмів протективного імунітету [18, 19].

На сьогодні прийнято виділяти велику кількість факторів ризику розвитку ПН і ВІ на підставі загального клінічного обстеження: вік матері – до 17 і понад 35 років, шкідливі звички (куріння, алкоголь, наркотики), несприятливі соціально-побутові умови, які посилюють вплив фізичних або хімічних чинників на ранніх термінах гестаційного періоду, наявність вогнищ латентної інфекції, ектогенітальна патологія, обтяжений акушерського-гінекологічний анамнез і ускладнення цієї вагітності [20]. Однак С. Vose та співавтори свідчать про відсутність кореляції між запальними захворюваннями матері і розвитком ВІ і ЗРП [21]. Ймовірно, це пов'язано з необхідністю більш детального відбору пацієнток групи ризику і проведенням серед них поглибленого діагностичного пошуку.

У зв'язку з наведеним вище великий інтерес викликало вивчення генетичної основи індивідуальних відмінностей імунної відповіді при інфекційно-запальних захворюваннях за допомогою проведення молекулярно-генетичного дослідження поліморфних варіантів генів цитокінів і низки їхніх рецепторів. Вплив генотипу А/А з ВІ простежувався у дітей, народжених у матерів з ПН, тоді як за відсутності ПН частота ВІ залишалася низькою при всіх генотіпах. Результати дослідження дозволяють використовувати у вагітних з ПН клінічні предиктори для виявлення групи високого ризику реалізації ВІ з подальшим проведенням генетичного скринінгу серед їхніх новонароджених [19, 20].

Отже, ураховуючи результати міжнародних клінічних досліджень та аналізуючи сучасні дані літератури, було зроблено висновок, що функціональні характеристики плаценти, стан внутрішньоутробного плода та новонародженого знаходяться у лінійній залежності від вмісту аргініну у сироватці крові, а дефіцит NO призводить до вазоконстрикції, порушень плацентарно-плодового кровотоку та, як наслідок, до виникнення акушерської патології [7].

## ВИСНОВКИ

За підсумками результатів проведеного дослідження привертають увагу деякі ключові моменти:

1. Застосування ендотеліотропних препаратів під час вагітності є важливим для покращання прогнозу перебігу вагітності



з метою попередження преєклампсії. Ефективна профілактика полягає у проведенні відповідного спостереження і дослідження вагітних групи високого ризику розвитку гіпертонічних розладів, адже необхідно, щоб гестаційний вік наближався до терміну пологів, що дає змогу провести розродження пацієнтки та мінімізувати акушерські й перинатальні втрати.

2. Ступінь зниження вмісту вільного аргініну у крові вагітних є пропорційним ступеню тяжкості преєклампсії: більш тяжкому ступеню преєклампсії відповідає більш виражений дефіцит аргініну.

3. Стан внутрішньоутробного розвитку плода та новонародженого знаходяться у лінійній залежності від вмісту аргініну у сироватці крові, а дефіцит оксиду азоту призводить

до вазоконстрикції, порушень плацентарно-плодового кровотоку та зниження функціональних можливостей плаценти.

4. Включення до складу комплексної терапії донатора оксиду азоту – препарату L-аргініну є дієвим засобом патогенетично спрямованого лікування такого грізного ускладнення вагітності, як преєклампсія.

**Перспективи подальших досліджень.** Незважаючи на досягнуті протягом останніх років успіхи у запобіганні гестаційної патології, проблема ранньої профілактики преєклампсії залишається актуальною. Особливої уваги потребують проблеми стосовно доклінічної діагностики групи вагітних високого ризику виникнення преєклампсії.

### Современные подходы к родоразрешению женщин с задержкой внутриутробного роста плода на фоне преэклампсии Н.Ю. Бисага

Гипертензивные расстройства во время беременности остаются важной медицинской и социальной проблемой общественного здравоохранения и диагностируются примерно в 12–24% беременностей. В структуре причин материнской смертности преэклампсия беременных в течение последних 10 лет занимает в основном 3–4-е место. Преэклампсия повышает риск нежелательных последствий беременности не только для матери, но и для плода. Показатель перинатальной смертности для данной патологии колеблется в пределах 10–30%, перинатальной заболеваемости – 463–780%. Перинатальная заболеваемость и смертность при преэклампсии обусловлены недоношенностью (30,0%), хронической гипоксией (40,0%), внутриутробной задержкой развития плода (30,0%).

**Ключевые слова:** беременность, преэклампсия, эндотелий, задержка внутриутробного роста плода.

### Modern approaches to the degeneration of women with delayed fetal growth on the background of preeclampsia N.Yu. Bysaha

Hypertensive disorders in pregnancy remain an important medical and social problem of public health and occur in about 12–24% of pregnancies. In the structure of the causes of maternal mortality preeclampsia of pregnant women for the past 10 years is mainly 3–4th place. Preeclampsia increases the risk of unwanted pregnancy outcomes not only for the mother, but also for the fetus. The indicator of perinatal mortality for this pathology varies within 10–30%, perinatal morbidity – 463–780%. Perinatal morbidity and mortality in preeclampsia are due to premature birth (30,0%), chronic hypoxia (40,0%), and intrauterine growth retardation of the fetus (30,0%).

**Key words:** pregnancy, preeclampsia, endothelium, delayed intrauterine growth of the fetus.

### Сведения об авторе

Бисага Наталья Юрьевна – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского факультета ГБУЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3. E-mail: your\_natali@yahoo.com

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Конков Д.Г. Эндотелиальная дисфункция в генезе невынашивания беременности // Д.Г. Конков, А.А. Проценко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2009. – Т. 145, ч. II. – С. 157–160.
2. Endothelial function, uterine perfusion and central flow in pregnancies complicated by preeclampsia / Augusto Henriques Fulgencio Brandao, Marcelo Araujo Cabral // Arq. Bras. Cardiol. – 2012. – Vol. 13, Iss. 99 (4). – P. 931–935.
3. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia / Y. Wang, Y. Gu, Y. Zhang, D.F. Lewis // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 190 (3). – P. 817–824.
4. Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. NICE Clinical Guidelines. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). – London: RCOG Press, 2011. – 295 p.
5. Konkov D.G. Caratteristiche prevenzione dei clinici manifesti-forme endoteliopatia gestazionale / D.G. Konkov // Italian Science Review. – 2013. – Iss. 8. – P. 11–15.
6. Buger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine. J. Nutr. 2008; 137: 1650S-1655S.
7. Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А. и др. Содержание аргинина в сыворотке крови при физиологическом и осложненном течении беременности. Рос. вестн. акушера-гинеколога, 2009; 2: 4-7.
8. Chatterjee A., Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. Vascul. Pharmacol. 2008; 49 (4-6): 134-140.
9. Gilbert J.S., Niland M.J., Knoblich P. Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2008; 6 (10): 1367-1377.
10. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. Cons. med. Ukr. 2008; 11: 38-40.
11. Bryan N.S., Bian K., Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. Frontiers in Bioscience 2009; 14: 1-18.
12. Baylis C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2008; 294: 1-9.
13. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины. Укр. Мед. Часопис 2009; 74 (XI/XII): 43-48.
14. Facchinetti F., Saade G.R., Neri I. et al. L-arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study. Hypertens Pregnancy 2009; 26 (1): 121-130.
15. Леженко Г.О., Резніченко Ю.Г. Застосування замісної імунотерапії при лікуванні дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Перинатологія і педіатрія 2009; 1 (37): 95-98.
16. Степанюк А.Г., Гриб В.Д. До питання щодо затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Здоров'я жінчини 2008; 4 (36): 95-97.
17. Maziad A.A., Schaa K., Bell E.F., Dagle J.M., Cooper M., Marazita M.L., Murray J.C. Role of polymorphic variants as genetic modulators of infection in neonatal sepsis. Pediatr. Res. 2010; 68 (4): 323-329.
18. Chauhan M., McGuire W. Interleukin-6 (-174C) polymorphism and the risk of sepsis in very-lowbirth-weight infants: meta-analysis. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2008; 93: F427-429.
19. Schuurhof A., Janssen R., Groot H., Hodemaekers H.M., Klerk A., Kimpen J., Bont L. Local interleukin-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with post-bronchiolitis wheeze. Respir. Res. 2011; 12: 121.
20. Hui L., Challis D. Diagnosis and management of fetal growth restriction: the role of fetal therapy. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2008; 22 (1): 139-158.
21. Bose C., Van Marter L.J., Laughon M., O'Shea T.M., Allred E.N., Karna P. et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28<sup>th</sup> week of gestation. Extremely Low Gestational Age Newborn Study Investigators. Pediatrics. 2009; 124 (3): e450-458.

Статья поступила в редакцию 19.12.2018

# Досвід відновлення нормоценозу піхви при лікуванні бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку

В.О. Бенюк, Т.Р. Никонюк, Т.В. Ковалюк

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

Порушення мікроекології піхви призводить до розвитку бактеріального вагінозу (БВ) – незапального інфекційного синдрому, зумовленого дисбіотичним станом вагінального біотопа, травного тракту та сечовидільної системи на тлі хронічного імунодефіциту. На сьогодні частота БВ у структурі інфекційних захворювань жіночої статеві сфери залишається досить високою і становить 60–80%.

**Мета дослідження:** зниження частоти рецидивів БВ у жінок репродуктивного віку шляхом призначення комплексної двокомпонентної терапії із застосуванням вагінальних супозиторіїв Флоріка.

**Матеріали та методи.** Відповідно до поставленої мети проведено обстеження і лікування 50 жінок репродуктивного віку з БВ. Верифікацію діагнозу проводили на підставі аналізу скарг, вивчення анамнезу, клінічних даних, діагностичних критеріїв Amsel, мікроскопії нативних і забарвлених за Грамом мазків вагінальних виділень з оцінюванням за шкалою Ньюджента, культурального дослідження вагінального вмісту з визначенням складу мікрофлори, полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу. Динамічне спостереження проводили протягом 6 міс: одразу після завершення I етапу терапії БВ, через 3 і 6 міс спостереження, додатково за показаннями (пооява скарг, клінічних проявів рецидиву, небажаних реакцій)

**Результати.** Результати проведених досліджень свідчать, що ефективність застосування вагінальних супозиторіїв Флоріка з метою запобігання розвитку вагінального дисбіозу становила 88%. За відсутності заходів, спрямованих на нормалізацію мікробіоценозу піхви після проведення основного курсу терапії, клініко-лабораторне одужання спостерігалось у 16 (64%) пацієнток, рецидив БВ встановлено у 9 (36%) випадках. Слід зазначити, що під час застосування вагінальних супозиторіїв Флоріка не зафіксовано будь-яких місцевих або загальних алергічних проявів, побічних ефектів та небажаних реакцій.

**Заключення.** Застосування вагінальних супозиторіїв Флоріка для нормалізації вагінального біотопа і попередження розвитку дисбіотичних процесів після завершення основного курсу лікування виявило стійкий клінічний результат, що дозволило знизити частоту рецидивів бактеріального вагінозу у 3 рази. Флоріка містить аутентичну вагінальну флору, тому діє швидко і ефективно, здійснює безпосередній вплив на вагінальний біоценоз, що не залежить від стану травного тракту, не викликає алергічних реакцій і побічних ефектів. Флоріка – унікальна вагінальна система для природного відновлення жіночого здоров'я.

**Ключові слова:** мікробіоценоз піхви, бактеріальний вагіноз, двокомпонентна терапія.

Згідно із сучасними уявленнями, у функціонуванні репродуктивної системи жінки важливу роль відіграє вагінальна мікрофлора, яка є збалансованою екосистемою, видовий і кількісний склад якої регулюється ендокринною та імунною

системами жіночого організму. Мікроекосистема піхви є результатом складної динамічної взаємодії анатомічних, гістологічних, фізіологічних і мікробних чинників (особливо піхвового епітелію і резидентної мікрофлори) під впливом гомеостазу організму жінки у різні вікові періоди її життя, а також екзогенних факторів [1, 2, 5, 10].

Порушення мікроекології піхви призводить до розвитку бактеріального вагінозу (БВ) – незапального інфекційного синдрому, зумовленого дисбіотичним станом вагінального біотопа, травного тракту та сечовидільної системи на тлі хронічного імунодефіциту [1, 5, 7, 10].

На сьогодні частота БВ у структурі інфекційних захворювань жіночої статеві сфери залишається досить високою і становить 60–80% [1, 2, 5, 8]. Вагінальний біотоп передбачає наявність як аеробних, так і анаеробних мікроорганізмів, хоча домінуючими у мікробному пейзажі піхви є лактобактерії [1, 2, 6, 7]. Їхня кількість сягає  $10^6$ – $10^9$  КУО/мл і становить до 95–98% всієї вагінальної мікрофлори. Розвиток БВ пов'язаний зі зниженням кількості або заміщенням домінуючих форм лактобацил умовно-патогенними і патогенними мікроорганізмами, зокрема облігатними анаеробами – *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp. та ін. Доведено, що лактобактерії відсутні у 40–45% пацієнток з БВ, у 50–60% випадків їхня кількість різко знижена (менше  $10^3$  КУО/л). Результати досліджень, проведених в останні роки, свідчать, що поряд з патогенними збудниками причиною інфекційної патології в акушерсько-гінекологічній практиці можуть бути представники нормальної мікрофлори піхви. Близько 3–5% мікробіоценозу піхви здорових жінок становлять інші мікроорганізми, зокрема – *G. vaginalis* визначають у 5,8–6,2% і, навіть, хламідії у 1,4–6,4%. У пацієнток з БВ виявляють порушення імунної системи у формі незавершеного фагоцитозу і зниження захисних властивостей вагінального секрету, ендокринної регуляції функції слизової оболонки піхви і резидентної флори, що спричинює розвиток адгезивних властивостей та інтенсивного розмноження патогенної і умовно-патогенної мікрофлори [1, 2, 5, 7, 10]. Викладене вище дозволяє розглядати БВ як передумову для розвитку запальних захворювань органів малого таза з тенденцією до рецидиву і хронізації запального процесу [1, 2, 5, 10].

Спектр сучасних фармацевтичних засобів, що використовуються для лікування БВ, досить широкий [1, 3–8]. Принципи лікування БВ, доведені застосованими і вітчизняними дослідженнями, базуються на застосуванні двоетапної терапії БВ. На першому етапі призначають антибактеріальні препарати з метою елімінації асоційованого з БВ вагінального біотопа у поєднанні з імунокорекцією, а на другому – пробіотики. Така концепція є основою для відновлення лактобацилярного біотопа, поліпшення екоумов і імунного захисту піхвового мікробіоценозу. Проте мікроорганізми, які входять до складу сучасних еубіотиків, мають недостатню адгезивну активність щодо вагінальних епітеліоцитів

і транзитно виводяться з піхви, що не сприяє стійкому відновленню резидентної мікрофлори. Застосовувана двокомпонентна терапія БВ за досить високої ефективності забезпечує нетривалий терапевтичний ефект і часті рецидиви захворювання. На сьогодні остаточно не вирішено низки питань – чи існує альтернатива двоетапному лікуванню БВ, які засоби найбільш ефективно сприяють відновленню піхвової мікрофлори, запобіганню рецидивам захворювання і небажаним наслідкам.

Представлена аргументація зумовлює необхідність пошуку нових продуктивних методів лікування БВ, спрямованих на відновлення і нормалізацію піхвового біотопа, профілактику рецидивів і можливих ускладнень.

**Мета дослідження:** зниження частоти рецидивів БВ у жінок репродуктивного віку шляхом призначення комплексної двокомпонентної терапії із застосуванням вагінальних супозиторіїв Флоріка.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети проведено обстеження і лікування 50 жінок репродуктивного віку з БВ. Верифікацію діагнозу проводили на підставі аналізу скарг, вивчення анамнезу, клінічних даних, діагностичних критеріїв Amsel (Amse1 et al., 1983) [9], мікроскопії нативних і забарвлених за Грамом мазків вагінальних виділень з оцінюванням за шкалою Ньюджента, культурального дослідження вагінального вмісту з визначенням складу мікрофлори, полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу (Флороценозу). Критеріями виключення з дослідження були стани, зумовлені тяжкою екстрагенітальною патологією, вагітність, сексуально-трансмисивні захворювання (гонорея, трихомоніаз, уrogenітальний хламідіоз), фонова та передпухлинна патологія шийки матки.

Для скринінгу використовували діагностичний стандарт: наявність патологічних виділень зі статевих шляхів, зміну кислотності вагінального вмісту (рН вище 4,5–4,7), позитивний аміний тест – поява або посилення неприємного «рибного» запаху при додаванні до вагінального вмісту 10% гідроксиду калію (КОН), наявність «ключових» клітин при мікроскопії вагінальних мазків.

Ефективність проведеної терапії оцінювали за динамікою скарг і клінічних проявів: відсутність патологічних виділень з піхви, «ключових» клітин у мазках і нормалізацію рН вагінального вмісту після проведеного лікування, видового складу мікроценозу піхвового вмісту.

На I етапі лікування БВ проводили за запропонованою нами методикою з використанням препарату Гексикон – флакони по 100 мл 0,05% розчину хлоргексидину для зовнішнього застосування – шляхом вагінальних зрошень з експозиційною дозою 2–3 хв 2 рази на день протягом 10 днів.

У комплексі з місцевим застосуванням препарату Гексикон використовували перорально Орнідазол по 500 мг двічі на добу протягом 7 діб та пероральний імуномодулятор Лавомакс з вираженою інтерфероновою активністю. Препарат призначали внутрішньо після їди у таблетованій формі по 0,125 г/добу протягом перших двох діб, а в подальшому – кожні 48 год по 0,125 г/добу. Загалом на курс – 2,5 г (20 таблеток). Ефективність запропонованої базової терапії була доведена у наших попередніх дослідженнях [1].

Після проведення I етапу проліковані пацієнтки були рандомізовані на дві групи. До основної групи увійшли 25 жінок, які після завершення I етапу лікування БВ отримували вагінальні супозиторії Флоріка двічі на добу протягом 10 діб. Пацієнткам групи порівняння (25 жінок) після закінчення основного курсу терапії БВ жодних лікарських препаратів не призначали.

Динамічне спостереження проводили протягом 6 міс: одразу після завершення I етапу терапії БВ, через 3 і 6 міс спостереження, додатково за показаннями (поява скарг, клінічних проявів рецидиву, небажаних реакцій).

Для оцінювання ефективності лікування БВ на II етапі обрано вагінальні супозиторії Флоріка (виробник АТ «Лекхім-Харків»). До складу одного супозиторію Флоріка входить не менш ніж  $5 \times 10^7$  молочнокислих бактерій (*Lactobacillus acidophilus*) та біфідобактерій (*Bifidobacterium*), лактоза, аскорбінова і фолієва кислоти, твердий жир. Флоріка містить спеціально оброблену масу живих молочнокислих бактерій в оптимальній кількості для підтримання здорового балансу піхвової мікрофлори, які мають високу антагоністичну активність стосовно патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема ентеро-патогенної кишкової палички, шигели, стафілокока, протей. Це визначає можливість використання супозиторіїв Флоріка як додаткового засобу у комплексній терапії БВ, вагінітів, для профілактики вагінального дисбіозу під час проведення антибактеріальної терапії. *Lactobacillus acidophilus* беруть участь у створенні кислого вагінального бар'єра – синтез природних антибіотиків (ацидофілін і лактоцидин), відрізняються значною антагоністичною активністю до вагінальних патогенів, мають високу адгезивну активність до епітелію слизової оболонки піхви. *Bifidobacterium* посилюють кислотний бар'єр піхви і синтезують вітаміни B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, покращують утворення Ig, стимулюють роботу імунітетів. Лактоза є поживним середовищем для активізації *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*. Аскорбінова кислота створює оптимальний рівень рН для активації, а фолієва кислота сприяє росту *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*. Завдяки натуральним компонентам, які входять до складу (лактоза, аскорбінова і фолієва кислоти), супозиторії Флоріка не викликають алергічних та інших негативних реакцій. У якості підтримувального засобу препарат доцільно використовувати у разі сухості слизової оболонки піхви.

Статистичне оброблення отриманих результатів здійснено за допомогою статистичного пакета «STATISTICA 6,0» із використанням параметричних і непараметричних методів оцінювання отриманих результатів.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під спостереженням перебували 50 жінок у віці від 20 до 36 років. Репродуктивний анамнез у 24 (48%) пацієнток був обтяжений абортами, зокрема мимовільними – у 7 (29,2%), штучними – у 17 (70,8%) пацієнток, позаматковою вагітністю – у 4 (8%), невиношуванням вагітності – у 6 (12%), безплідністю – у 3 (6%) обстежуваних жінок. Передчасні пологи були в анамнезі у 13 (26%), післяпологові гнійно-септичні ускладнення – у 9 (18%) пацієнток. Гінекологічні захворювання в анамнезі мали 36 (72%) пацієнток: дисгормональні незапальні захворювання – 17 (34%) випадків, запальні гінекологічні захворювання (вагініти, ендометрити, сальпінгоофорити) – 26 (52%) випадків. Розвиток клінічних симптомів БВ 24 (48%) пацієнтки пов'язують з перенесеними у минулому запальними захворюваннями сечостатевого тракту, 13 (26%) – із застосуванням антибактеріальної терапії, 8 (16%) – з використанням ВМК і КОК. На регулярне статеве життя вказувала 41 (82%) жінка, з них 15 (36,6%) мали більше одного статевого партнера.

Об'єктивні ознаки БВ виявляли у всіх 50 жінок, що було підтверджено під час об'єктивного обстеження. Так, 38 (76%) пацієнток відзначали наявність надмірних гомогенних виділень зі статевих шляхів з неприємним «рибним» запахом. Як демонструють результати наших досліджень, залучення (рН>4,5) вагінального вмісту виявлено у всіх (100%) дослі-

Мікробіоценоз вмісту піхви в обстежених жінок з БВ через 3 міс після проведеної терапії, абс. число (%)

| Показник                | Група обстежених |               |
|-------------------------|------------------|---------------|
|                         | Порівняння, n=25 | Основна, n=25 |
| Lactobacillus spp.      | 13 (52,0)        | 25 (100,0)*   |
| Bifidobacterium spp.    | 4 (16,0)         | 14 (56,0)*    |
| Peptostreptococcus spp. | 13 (52,0)        | 3 (12,0)*     |
| Bacteroides spp.        | 4 (16,0)         | -             |
| Fusobacterium spp.      | 4 (16,0)         | -             |
| Staphylococcus spp.     | 5 (20,0)         | 1 (4,0)*      |
| Streptococcus spp.      | 8 (32,0)         | 2 (8,0)*      |
| Enterobacterium spp.    | 7 (28,0)         | 2 (8,0)*      |
| Gardnerella vaginalis   | 15 (60,0)        | 5 (20,0)*     |
| Veillonella spp.        | 6 (24,0)         | -             |
| Mobiluncus spp.         | 12 (48,0)        | 2 (8,0)*      |
| Mycoplasma hominis      | 4 (16,0)         | -             |
| Ureaplasma urealiticum  | 3 (12,0)         | -             |
| Candida spp.            | 4 (16,0)         | -             |

Примітка. \* – Різниця достовірна щодо групи порівняння (p<0,05).

джуваних жінок, що свідчить про пригнічення нормальної ацидофільної і маніфестацію умовно-патогенної мікрофлори. При цьому специфічний запах, зумовлений утворенням летючих амінів у результаті процесу декарбосиловання амінокислот облігатними анаеробами, відзначали при середньому показнику кислотності вагінального вмісту – рН 5,3±0,24. Під час бактеріоскопічного дослідження піхвового вмісту до лікування встановлено, що «ключові» клітини були виявлені у 100% обстежуваних, кількість лейкоцитів коливалась від 2 до 10 у полі зору. Показник за шкалою Ньюджента дорівнював ≥ 7 балів. При цьому позитивний амінний тест виявлено у 46 (92%) пацієнток. Дисбіоз піхвового вмісту за допомогою методу ПЛР у режимі реального часу діагностовано у всіх обстежуваних, що визначалось різким зниженням кількості або повною відсутністю лактобактерій, наявністю поліморфної грампозитивної і грамнегативної анаеробної флори. Найчастіше в обстежуваних жінок виявляли:

- G. vaginalis – у 42 (84%),
- Mobiluncus spp. – у 36 (72%),
- Peptostreptococcus spp. – у 44 (88%),
- Fusobacterium spp. – у 19 (38%),
- Streptococcus spp. – у 20 (40%),
- Staphylococcus spp. – у 19 (38%),
- Mycoplasma hominis – у 19 (38%),
- Ureaplasma urealiticum – у 17 (34%),
- Candida spp. – у 9 (18%) випадках.

Після проведення лікування БВ на I етапі у всіх пацієнток було діагностовано стан нормоценозу, що підтверджено об'єктивним і лабораторним дослідженнями, відсутністю скарг пацієнток.

Аналіз клініко-лабораторних показників через 3 міс виявив наявність скарг на появу рясних гомогенних піхвових виділень у 2 (8%) пацієнток основної групи і 7 (24%) – групи порівняння. Позитивний амінний тест спостерігався у 12 (48%) випадках, наявність «ключових» клітин при бактеріоскопії нативних препаратів вагінального вмісту – у 14 (56%) жінок групи порівняння. Суттєво змінився кількісний і якісний склад вагінальної мікрофлори, визначений під час проведення дослідження за системою Флороценозу (таблиця).

Аналізуючи мікробіоценоз вмісту піхви у жінок основної групи спостереження, ідентифіковано 8 видів мікроорганізмів у значно меншій кількості спостережень проти 14 видів – у пацієнток групи порівняння. Слід зазначити, що лактобак-

терії у кількості 10<sup>4</sup> були представлені у 25 (100%) пацієнток основної групи. У групі порівняння цей показник становив лише 52% – у 13 обстежуваних з вагомим переважанням анаеробної мікрофлори (див. таблицю). У пацієнток обох груп спостереження не виявлено жодного випадку реалізації сексуально-трансмисивної інфекції.

Комплексне обстеження жінок груп спостереження через 6 міс дозволило діагностувати стан нормоценозу у 22 (88%) пацієнток основної групи, які у складі комплексної терапії БВ застосовували вагінальні супозиторії Флоріка, на відміну від 13 (52%) пацієнток групи порівняння. Прояви вираженого анаеробного дисбіозу виявлено лише в 1 (4%) пацієнтки основної групи, позаяк у групі порівняння виражений анаеробний дисбіоз спостерігався у 7 (28%) випадках; у 3 (12%) пацієнток групи порівняння діагностовано вагінальний кандидоз, що вимагало призначення антимікотичних засобів.

Результати проведених досліджень свідчать, що ефективність застосування вагінальних супозиторіїв Флоріка з метою запобігання розвитку вагінального дисбіозу становила 88%. За відсутності заходів, спрямованих на нормалізацію мікробіоценозу піхви після проведення основного курсу терапії, клініко-лабораторне одужання спостерігалось у 16 (64%) пацієнток, рецидивів БВ діагностовано у 9 (36%) випадках.

Слід зазначити, що під час застосування вагінальних супозиторіїв Флоріка не зафіксовано будь-яких місцевих або загальних алергійних проявів, побічних ефектів та небажаних реакцій.

## ВИСНОВКИ

Головною проблемою у лікуванні бактеріального вагінозу на сучасному етапі залишається відсутність тривалого ефекту від проведеної терапії, розвиток вагінального дисбіозу, часті рецидиви захворювання. Застосування вагінальних супозиторіїв Флоріка для нормалізації вагінального біотопа і попередження розвитку дисбіотичних процесів після завершення основного курсу лікування виявило стійкий клінічний результат, що дозволило знизити частоту рецидивів бактеріального вагінозу у 3 рази. Флоріка містить аутентичну вагінальну флору, тому діє швидко й ефективно, здійснює безпосередній вплив на вагінальний біоценоз, що не залежить від стану травного тракту, не викликає алергійних реакцій і побічних ефектів. Флоріка – унікальна вагінальна система для природного відновлення жіночого здоров'я.

STADA

# ФЛОРИКА

**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 5x10<sup>7</sup> 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.

**Опыт восстановления нормоценоза влагалища при лечении бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста**

**В.А. Бенюк, Т.Р. Никонюк, Т.В. Ковалюк**

Нарушение микроэкологии влагалища приводит к развитию бактериального вагиноза (БВ) – невоспалительного инфекционного синдрома, обусловленного дисбиотическим состоянием вагинального биотопа, пищеварительного тракта и мочевыделительной системы на фоне хронического иммунодефицита. На сегодня частота БВ в структуре инфекционных заболеваний женской половой сферы остается достаточно высокой и составляет 60–80%.

**Цель исследования:** снижение частоты рецидивов БВ у женщин репродуктивного возраста путем назначения комплексной двухкомпонентной терапии с применением вагинальных суппозиториев Флорика.

**Материалы и методы.** Согласно поставленной цели проведено обследование и лечение 50 женщин репродуктивного возраста с БВ. Верификацию диагноза проводили на основании анализа жалоб, изучения анамнеза, клинических данных, диагностических критериев Amsel, микроскопии нативных и окрашенных по Граму мазков влагалищных выделений с оценкой по шкале Ньюджента, культурального исследования влагалищного содержимого с определением состава микрофлоры, полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Динамическое наблюдение проводили в течение 6 мес: сразу после завершения I этапа терапии БВ, через 3 и 6 мес наблюдения, дополнительно по показаниям (появление жалоб, клинических проявлений рецидива, нежелательных реакций).

**Результаты.** Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что эффективное применение вагинальных суппозиториев Флорика с целью предотвращения развития вагинального дисбиоза составляло 88%. При отсутствии мер, направленных на нормализацию микробиocenоза влагалища после проведения основного курса терапии, клиничко-лабораторное выздоровление наблюдалось у 16 (64%) пациенток, рецидив БВ установлен в 9 (36%) случаях. Следует отметить, что при применении вагинальных суппозиториев Флорика не зафиксировано каких-либо местных или общих аллергических проявлений, побочных эффектов и нежелательных реакций.

**Заключение.** Применение вагинальных суппозиториев Флорика для нормализации вагинального биотопа и предупреждения развития дисбиотических процессов после завершения основного курса лечения выявило стойкий клинический результат, что позволило снизить частоту рецидивов БВ в 3 раза. Флорика содержит аутентичную вагинальную флору, поэтому действует быстро и эффективно, осуществляет непосредственное влияние на вагинальный биоценоз, не зависит от состояния пищеварительного тракта, не вызывает аллергических реакций и побочных эффектов. Флорика – уникальная вагинальная система для естественного восстановления женского здоровья.

**Ключевые слова:** микробиocenоз влагалища, бактериальный вагиноз, двухкомпонентная терапия.

**Experience of vaginal normocenosis recovery in the treatment of bacterial vaginosis in women of reproductive age**

**V. Benyuk, T. Nykoniuk, T. Kovaliuk**

Violation of the vaginal microecology leads to the development of bacterial vaginosis (BV) – a non-inflammatory infectious syndrome caused by the dysbiotic state of the vaginal biotope, the digestive tract and the urinary system against the background of chronic immunodeficiency. Currently, the frequency of BV in the structure of infectious diseases of the female genital sphere remains quite high and amounts to 60–80%.

**The objective:** reducing the frequency of recurrence of BV in women of reproductive age through the appointment of a complex two-component therapy with the use of Florica vaginal suppositories.

**Materials and methods.** According to the aim of the study, 50 women of reproductive age with BV were examined and treated. Verification of the diagnosis was carried out on the basis of the analysis of complaints, the study of history, clinical data, Amsel diagnostic criteria, microscopy of native and Gram-stained vaginal secretions, assessed by Nugent, culture of the vaginal contents, determination of the composition of the microflora, polymerase chain reaction in real time. Dynamic observation was carried out for 6 months: immediately after the completion of the first stage of BV therapy, after 3 and 6 months of observation, additionally according to indications (appearance of complaints, clinical manifestations of relapse, undesirable reactions).

**Results.** The results of the research indicate that the effective use of Florica vaginal suppositories to prevent the development of vaginal dysbiosis was 88%. In the absence of measures aimed at normalizing the microbiocenosis of the vagina after the main course of therapy, clinical and laboratory recovery was observed in 16 (64%) patients, BV recurrence was found in 9 (36%) cases. It should be noted that with the use of Florica vaginal suppositories, no local or general allergic manifestations, side effects and unwanted reactions were recorded.

**Conclusion.** The use of Florica vaginal suppositories for the normalization of the vaginal biotope and the prevention of the development of dysbiotic processes after the completion of the main course of treatment has revealed a persistent clinical result, which has reduced the frequency of recurrence of BV by 3 times. Florica contains authentic vaginal flora, therefore it acts quickly and effectively, has a direct effect on the vaginal biocenosis, does not depend on the state of the gastrointestinal tract, does not cause allergic reactions and side effects. Florica is a unique vaginal system for the natural restoration of women's health.

**Key words:** vaginal microbiocenosis, bacterial vaginosis, two-component therapy.

**Сведения об авторах**

**Бенюк Василий Алексеевич** – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Шевченко, 13

**Никонюк Татьяна Робертовна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Шевченко, 13. *E-mail: t.nykoniuk@gmail.com*

**Ковалюк Татьяна Владимировна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Шевченко, 13. *E-mail: tatyana7@meta.ua*

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Бенюк В.А., Никонюк Т.Р., Ластовецкая Л.Д., Мельник В.В. Бактериальный вагиноз и современные возможности его лечения у женщин репродуктивного возраста // *Здоровье женщины*. – 2012; 3 (69): 133–138.
2. Бенюк В.О. Досвід лікування неспецифічного бактеріального вагініту // *Здоров'я жінки*. – 2010. – № 2 (48). – С. 146–151.
3. Грищенко О.В., Лахно И.В., Дудко В.Л. Выбор метода терапии и лекарственной формы препарата для лечения пациенток с вагинальным дисбиозом // *Здоровье женщины*. – 2010; 4 (50): 86–88.
4. Касихина Е.И. Хлоргексидин: Обзор лечебных возможностей... // *Акуш. и гин.* 2013. – № 4.
5. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз // *Медицинское информационное агентство*–2012:472 с.
6. Летяева О.И. Терапия рецидивирующего бактериального вагиноза... // *Акуш. и гин.* – 2014. – № 4. – С. 88–92.
7. Пірогова В.І. Фейта Ю.Р., Шурпак С.О. Клінічна ефективність корекції стану мікробіоти піхви у жінок з порушенням репродуктивного здоров'я і післяпологовими ускладненнями в анамнезі // *Здоровье женщины*. – 2018; 5 (131): 40–43.
8. Aldunate M. et. al. Antimicrobial and immune modulatory effects... // *Front Physiol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 164.
9. Amsel R. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am. J. Med.* 1983; 74 (1): 14–22.
10. Sharma J.H., Tal R., Clark N.A., Segars J.H. Microbiota and pelvic inflammatory disease. *Semin. Reprod. Med.* 2014; 32 (1): 48–49.

*Статья поступила в редакцию 20.02.2019*

# Вплив медикаментозної корекції на морфологічні зміни лейоміоми матки

О.О. Литвак

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ  
ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» ДУС, м. Київ

**Мета дослідження:** морфологічне вивчення міоматозної тканини і ендометрія у пацієнток із лейоміомою матки після лікування препаратом улпіристалу ацетат (УА).

**Матеріали та методи.** Проведено гістологічне та імуногістохімічне дослідження лейоміом, видалених шляхом міомектомії, і ендометрія у 15 пацієнток після тримісячного курсу лікування препаратом УА – 5 мг на добу (безплідні пацієнтки з лейоміомою матки без ендокринної патології). У групі порівняння досліджували 15 лейоміом у фертильних жінок без передопераційної гормональної терапії.

**Результати.** У пацієнток, які вживали УА, у гладком'язових клітинах лейоміоми відзначали достовірне зниження експресії рецепторів прогестерону, маркерів інгібітора апоптозу Bcl-2 і проліферативної активності Ki-67. У гладком'язових клітинах міоми під впливом УА відбувається зменшення кількості рецепторів прогестерону, тобто знижується його дія, внаслідок чого відбувається індукування апоптозу і зниження процесів проліферації. За рахунок цього відбувається інволюція міоми. Ендометрій при лікуванні УА набуває характерних змін, які потрібно диференціювати з естроген-індукованими змінами або гіперплазією.

**Заключення.** Отримані результати необхідно урахувати під час розроблення тактики ведення жінок із лейоміомою матки.

**Ключові слова:** лейоміома матки, медикаментозна корекція, морфологія.

Лейоміома матки (ЛМ) – одна з найбільш поширених доброякісних пухлин жіночих статевих органів, яка у 20–45% випадків є причиною безплідності, у 50–70% – хірургічних втручань, у тому числі видалення органа, що відповідно призводить до погіршення якості життя жінки [1–3]. В останні роки існує тенденція до збільшення кількості пацієнток молодого віку з ЛМ, що робить особливо актуальним упровадження органозберігальних операцій з метою збереження репродуктивної функції [4–5].

У консервативному лікуванні ЛМ використовують різні блокатори рецепторів прогестерону, які пригнічують ріст міоми і можуть приводити до її регресії. Одним з таких препаратів є улпіристалу ацетат (УА), який діє безпосередньо на рецептори прогестерону в ЛМ, ендометрії, гіпофізі, пригнічує овуляцію без значущого впливу на рівень продукції естрогенів і глюкокортикоїдів. Пригнічуючи процеси проліферації і посилюючи апоптоз клітин ЛМ, він не діє на навколишній міометрій. Взаємодія УА з рецепторами прогестерону в аденогіпофізі не впливає на продукцію пролактину і адренкортикотропного гормону, разом з тим пригнічує продукцію фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів [5].

Проведені на сьогодні дослідження свідчать, що у майбутньому цей препарат може зайняти самостійну терапевтичну нішу і лягти в основу персоналізованого і органозберігального лікування ЛМ, а також, можливо, інших гормональнозалежних захворювань органів жіночої репродуктивної системи [2, 9].

**Мета дослідження:** морфологічне вивчення міоматозної тканини і ендометрія у пацієнток з ЛМ матки після лікування УА.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено гістологічне та імуногістохімічне дослідження ЛМ, видалених шляхом міомектомії, і ендометрія у 15 пацієнток після тримісячного курсу лікування УА – 5 мг на добу (безплідні пацієнтки з міомою матки без ендокринної патології). Вік жінок становив від 26 до 40 років (середній вік –  $35,8 \pm 4,2$ ). У групі порівняння досліджували 15 ЛМ у фертильних жінок без передопераційної гормональної терапії або контрацепції. Пацієнтки були у віці від 29 до 42 років (середній вік –  $38,6 \pm 3,4$  року). У пацієнток основної групи розміри домінантного вузла до лікування становили  $8,6 \pm 1,4$  см, після лікування –  $4,8 \pm 1,2$  см; у пацієнток групи порівняння розміри домінантного вузла становили  $5,2 \pm 1,5$  см. В обох групах вузли локалізувалися інтрамурально і субмукозно. За гістологічною будовою всі вузли були простими ЛМ.

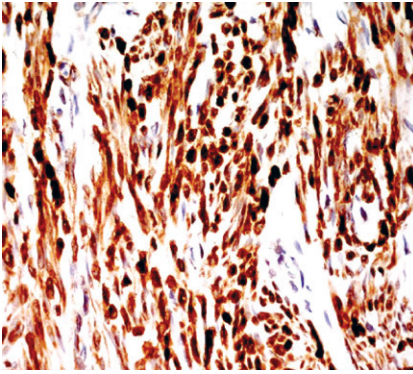
Фрагменти тканини лейоміоми і ендометрія фіксували у 10% розчині нейтрального забуференого формаліну. Для проводки матеріалу після фіксації використовували гістопроектор карусельного типу STP-120, для заливки парафінових блоків – станцію EC-350, для різання парафінових блоків – ротатійний мікромом серії HM-340E (Microm, Hamburg, Germany). Фарбували гістологічні препарати гематоксиліном та еозином. Використовували мікроскоп Axioskop 40 з фотокамерою AxioCam MRc5 (CarlZeiss).

У тканині лейоміоми у серійних парафінових зрізах товщиною 4–5 мкм проведено імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогену (DAKO, EP1), прогестерону (DAKO, PgR636), маркера проліферативної активності Ki-67 (DAKO, SP6), інгібітора апоптозу Bcl-2 (BCL-2- $\alpha$  Ab-1 (100/D5), а також системи візуалізації EnVision FLEX (DAKO) з діамінобензидином (ДАБ). Процес забарвлення шляхом послідовних циклів інкубації реагентів і промивки на предметних скельях проводили в автостейнері виробництва Thermo Scientific. Препарати дофарбовували гематоксиліном Майєра. Продуктом імуногістохімічних реакцій є дрібні коричневі гранули у ділянках локалізації антигену. Для рецепторів естрогену і прогестерону, Ki-67 – це ядра клітин, для Bcl-2 – цитоплазма і ядра клітин.

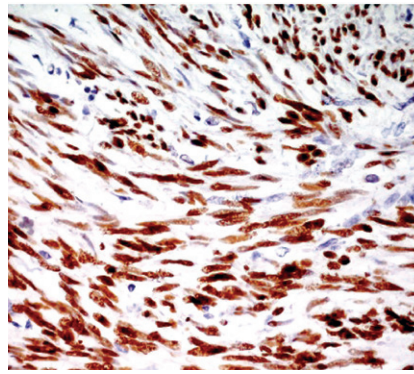
Результати імуногістохімічних реакцій оцінювали за допомогою напівкількісного морфометричного методу [10]. Візуально оцінювали інтенсивність забарвлення клітин у балах від 0 до 3 (негативна, слабка, помірна і виражена реакція) і підраховували відсоток позитивно забарвлених клітин при кожному значенні інтенсивності забарвлення, по 1000 клітин у 10 полях зору з найбільш вираженою імуногістохімічною реакцією при збільшенні мікроскопа 400.

Також визначали середню площу експресії у відсотках – відношення площі з імунопозитивними клітинами/ядрами до загальної площі клітин/ядер у полі зору. Зазначені параметри відображають інтенсивність синтезу та накопичення досліджуваних гормонів і сигнальних молекул у клітинах і тканинах.

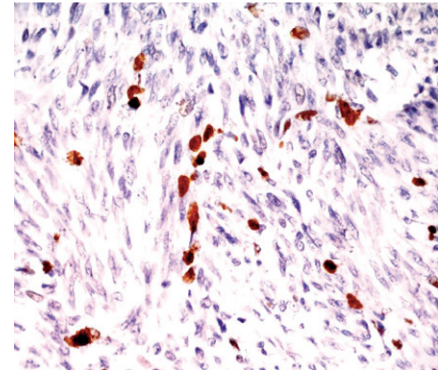
Ехографічні та доплерометричні дослідження проводили за загальноприйнятими методиками [7–8].



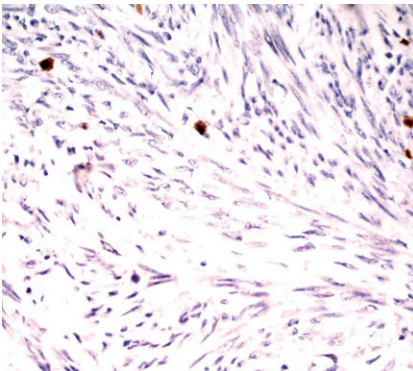
**Мал. 1.** Експресія ядрами гладком'язових клітин лейоміоми прогестеронових рецепторів. Пацієнтка без гормонального лікування. Імуногістохімічне дослідження.  $\times 400$



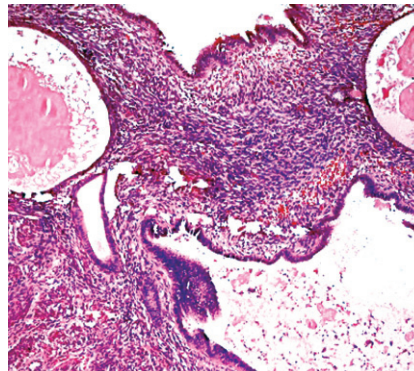
**Мал. 2.** Експресія ядрами гладком'язових клітин лейоміоми прогестеронових рецепторів. Пацієнтка після вживання УА. Імуногістохімічне дослідження.  $\times 400$



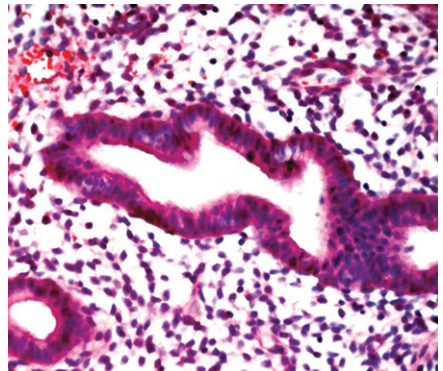
**Мал. 3.** Експресія ядрами гладком'язових клітин лейоміоми білка Ki-67. Пацієнтка без гормонального лікування. Імуногістохімічне дослідження.  $\times 400$



**Мал. 4.** Експресія ядрами гладком'язових клітин лейоміоми білка Ki-67. Пацієнтка після вживання УА. Імуногістохімічне дослідження.  $\times 400$



**Мал. 5.** Ендометрій пацієнтки після вживання УА – кісточно-розширені залози зі слабкопроліферуючим сплюсненим епітелієм. Забарвлення гематоксином та еозином.  $\times 200$

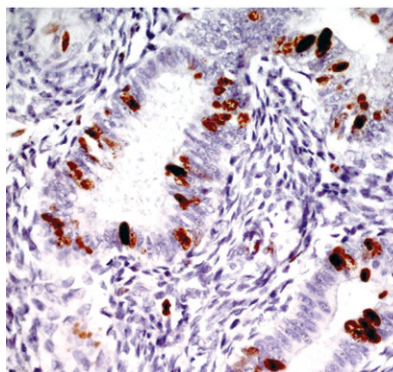


**Мал. 6.** Ендометрій пацієнтки після вживання УА – залози ендометрія зі слабкопроліферуючим епітелієм. Забарвлення гематоксином та еозином.  $\times 200$

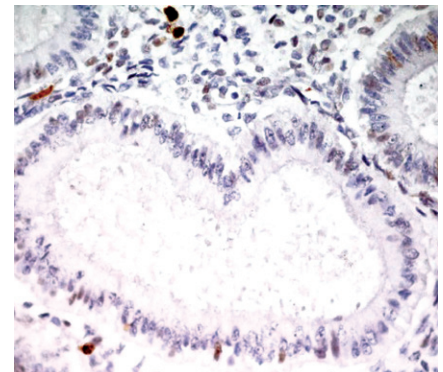
### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У групі пацієток із ЛМ без передопераційного гормонального лікування рецептори прогестерону експресували  $76,4 \pm 6,8\%$  ядер (мал. 1). Рецептори естрогену визначали у  $32,8 \pm 2,6\%$  ядер. Ці дані збігаються з даними літератури [6], у яких відзначено, що зразки міоми характеризувалися достовірно більшою експресією прогестеронових рецепторів порівняно з естрогеновими рецепторами.

У групі пацієток після лікування УА привертати на себе увагу менші розміри гладком'язових клітин та їхніх ядер у ЛМ, а також відзначено вогнищевий склероз і гіаліноз строми міоматозних вузлів. Визначали достовірно зниження експресії рецепторів прогестерону –  $36,8 \pm 1,28\%$  ( $p < 0,05$ ) (мал. 2) і недостовірне зниження рівня експресії естрогенів –  $30,7 \pm 3,4\%$  ( $p > 0,05$ ). Така тенденція описана раніше у випадках застосування препарату з антипрогестивним ефектом – міфепристону. В імуногістохімічних дослідженнях виявлено значне зменшення кількості рецепторів прогестерону, у той час як рівень рецепторів естрогенів не змінювався, що дозволило припустити можливість регресії міоматозного вузла у результаті прямого антипрогестеронового впливу. У той самий час деякі автори [4] відзначають підвищення експресії рецепторів прогестерону ядрами гладком'язових клітин при збереженні рівня рецепторів естрогенів у групі пацієток, які вживали УА. На думку авторів [1], виявлена тенденція до підвищення експресії рецепторів прогестерону клітинами лейоміоми після терапії УА, можливо, є компенсаторним процесом. Але за такого підходу складно пояснити механізм дії УА як селективного модулятора рецепторів прогестерону. Прогестерон стимулює ріст міоми через



**Мал. 7.** Експресія ядрами епітеліальних клітин ендометрія білка Ki-67. Пацієнтка без гормонального лікування. Імуногістохімічне дослідження.  $\times 400$



**Мал. 8.** Вкрай низька експресія ядрами епітеліальних клітин ендометрія білка Ki-67. Пацієнтка після вживання УА. Імуногістохімічне дослідження.  $\times 400$



набір ключових генів, що регулюють як апоптоз, так і проліферацію. При зв'язуванні з цими рецепторами прогестерон стимулює у клітинах лейоміоми вироблення факторів росту (EGF) та інгібітора апоптозу протоонкогена Bcl-2. У результаті експресія маркерів проліферації у клітинах лейоміоми підвищується, а активність апоптозу знижується.

Отже, прогестерон здатний впливати на ріст міоми за допомогою блокування апоптозу, що призводить до збільшення життєвого циклу пухлинних клітин, а також підвищує їхню проліферативну активність.

Маркер інгібітора апоптозу Bcl-2 у групі порівняння був виявлений у 65,4±7,2% клітин. У пацієток після вживання УА відзначали достовірне зниження інгібітора апоптозу Bcl-2 – 42,6±3,2% (p<0,05). Це не збігається з даними низки авторів [9], які відзначають лише незначне і статистично недостовірне зниження експресії інгібітора апоптозу Bcl-2 у групі пацієток, які вживали УА.

Маркер проліферації Ki-67 у пацієток без гормонального лікування визначали в 11,8% ядер гладком'язових клітин (мал. 3), а у жінок, що вживали УА, – у 7,2% клітин лейоміоми (мал. 4). Це збігається з даними деяких авторів [10], які виявили статистично значуще зниження проліферативної активності гладком'язових клітин у групі пацієток після вживання УА.

Морфологія ендометрія після вживання УА подібна до естроген-індукованих змін ендометрія або його гіперплазії, проте зміни архітекtonіки залоз, їхнього епітелію, стромі і судин ендометрія утворюють специфічну морфологічну картину.

У більшості спостережень будова і взаємне розташування залоз варіює у межах одного біоптату, значна частина залоз кістозно розширені. Спостерігаються звивисті залози, іноді фестончастої, зіркоподібної форми, які більше відповідають секреторній фазі, і прямі залози з вузьким просвітом. Кістозно-розширені залози можуть бути оточені «коміром» з щільно розташованих стромальних клітин видовженої форми. У просвіті залоз, частіше кістозно-розширених, накопичується водянистий секрет (мал. 5). При РАЕС (Progesterone Associated Endometrial Changes) епітелій залоз виглядає неактивним або слабкопроліферуючим, з поодинокими мітозами (мал. 6). Під час дослідження в ендометрії маркера проліферативної активності Ki-67 у пацієток, що вживали УА, відзначено вкрай низьку його експресію порівняно з групою пацієток без гормонального лікування ЛМ (мал. 7, 8). Хоча структура залоз більше відпо-

відає секреторній фазі, залозистий епітелій звичай сплюснений кубічний або призматичний, без ознак або зі слабковираженою стратифікацією ядер, з поодинокими мітозами (див. мал. 7).

Частина епітеліоцитів містить у цитоплазмі базальні вакуоли; спостерігається секреторний епітелій з ознаками апокринової секреції, особливо у кістозно-розширених залозах. Строма зі щільним розташуванням клітин, низькою проліферативною активністю, без ознак периваскулярної децидуоподібної реакції. Залозисто-стромальне співвідношення не порушено, але залози часто розподілені нерівномірно. Спостерігаються скупчення артерій з потовщеними стінками.

Патоморфолог, не знайомий з морфологічними особливостями РАЕС, може помилково діагностувати естроген-індуковані зміни ендометрія або його гіперплазію, для яких також характерні порушення структури і розташування залоз із кістозним розширенням їхнього просвіту. Однак при естроген-індукованих змінах ендометрія або його гіперплазії навіть розширені залози вистелені переважно проліферувальним, не сплюсненим епітелієм із ознаками псевдостратифікації і фігурами мітозів; епітелій більшості залоз має форму, характерну для середньої або пізньої стадії фази проліферації. Головна ознака РАЕС, окрім порушення форми і розмірів залоз, – це переважання слабкопроліферуючого сплюсненого і малоактивного секреторного або індіферентного епітелію. РАЕС спостерігається приблизно у 60% пацієток із симптомними ЛМ, які лікувалися протягом трьох місяців препаратом УА. Зміни ендометрія оборотні і самостійно регресують протягом декількох тижнів після завершення курсу терапії.

## ВИСНОВКИ

У пацієток, які вживали улипристалу ацетат (УА), у гладком'язових клітинах лейоміоми відзначали достовірне зниження експресії рецепторів прогестерону, маркерів інгібітора апоптозу Bcl-2 і проліферативної активності Ki-67. Отже, у гладком'язових клітинах міоми під впливом УА відбувається зменшення кількості рецепторів прогестерону, тобто зменшується його дія, внаслідок чого відбувається індукування апоптозу і зниження процесів проліферації. За рахунок цього відбувається інволюція міоми. Ендометрій під час лікування УА набуває характерних змін, які потрібно диференціювати з естроген-індукованими змінами або гіперплазією.

Отримані результати необхідно урахувати під час розроблення тактики ведення жінок із лейоміомою матки.

## Влияние медикаментозной коррекции на морфологические изменения лейомиомы матки Е.О. Литвак

**Цель исследования:** морфологическое изучение миоматозной ткани и эндометрия у пациенток с лейомиомой матки после лечения препаратом улипристала ацетат (УА).

**Материалы и методы.** Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование лейомиом, удаленных путем миомэктомии, и эндометрия у 15 пациенток после трехмесячного курса лечения препаратом УА – 5 мг в сутки (бесплодные пациентки с лейомиомой матки без эндокринной патологии). В группе сравнения исследовали 15 лейомиом у фертильных женщин без предоперационной гормональной терапии.

**Результаты.** У пациенток, которые принимали УА, в гладкомышечных клетках лейомиомы отмечали достоверное снижение экспрессии рецепторов прогестерона, маркеров ингибитора апоптоза Bcl-2 и пролиферативной активности Ki-67. В гладкомышечных клетках лейомиомы под воздействием УА происходит уменьшение количества рецепторов прогестерона, снижается его действие, вследствие чего происходит индукция апоптоза и снижение процессов пролиферации. За счет этого происходит инволюция лейомиомы. Эндометрий при лечении УА приобретает характерные изменения, которые необходимо дифференцировать с эстроген-индуцированными изменениями или гиперплазией.

**Заключение.** Полученные результаты необходимо учитывать при разработке тактики ведения женщин с лейомиомой матки.

**Ключевые слова:** лейомиома матки, медикаментозная коррекция, морфология.

## Influence of medicament correction on morphological changes of leiomyoma of uterus O.O. Litvak

**The objective:** to conduct morphological research of myomatous tissue and an endometriya at patients with uterus leiomyoma after treatment by preparation ulipristale acetate.

**Materials and methods.** Histological and immunohistochemical research of the leiomyomas removed by myomectomy, and an endometriya at 15 patients after trimensual course of treatment by preparation ulipristale acetate – 5 mg at days on (patients with uterus leiomyoma without endocrine pathology) is conducted. In control group investigated 15 leiomyomas at o women without preoperative hormonal therapy.

**Results.** At patients who accepted ulipristale acetate in the cells of leiomyoma reliable depression of an expression of receptors of Progesteronum, markers of inhibitor of apoptosis of Bcl-2 and proliferative activity of Ki-67 became perceptible. In the leiomyoma cells under influence ulipristale acetate there is decrease of quantity of receptors of Progesteronum, its action owing to what there is induction of apoptosis and depression of processes of proliferation at the expense of what there is leiomyoma involution decreases. Endometrium at treatment ulipristale acetate gets characteristic changes which need to be differentiated about estrogen the induced changes or hyperplasia.

**Conclusion.** The received results needs to be considered when developing tactics of maintaining women with uterus leiomyoma.

**Key words:** uterus leiomyoma, medicament correction, morphology.

**Литвак Елена Олеговна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД, 01014, г. Киев, ул. Верхняя, 5; тел.: (050) 690-22-42

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Сидорова И.С., 2014. Морфогенез и ангиогенез простых и пролиферирующих миом матки // Российский вестник акушера-гинеколога : 4 : 1 : 8-11.
2. Окоро Бонавентуре, 2016. Современные подходы к выбору лечебной тактики ведения больных с миомой матки // Міжнародний медичний журнал : 22 : 2 : 43-46.
3. Татарчук Т.Ф., 2016. Міома матки: лікування з метою довгострокового контролю // Жіночий лікар : 1 : 3-7.
4. Татарчук Т.Ф., 2016. Органосохраняющее лечение симптомной лейомиомы матки у пациенток репродуктивного возраста // Репродуктивна ендокринологія: 2(28) : 94-99.
5. Татарчук Т.Ф., 2014. Новая эра в лечении миомы матки у женщин различных возрастных групп // Репродуктивна ендокринологія: 6(20) : 9-19.
6. Бурлев В.А., 2017. Локальный и системный ангиогенез у больных с миомой матки // Проблемы репродукции : 13 : 1 : 26-33.
7. Давыдов А.И., 2016. Возможности 3D трансвагинальной эхографии в диагностике доброкачественных заболеваний матки и придатков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии : 1 : 47-52.
8. Каменецкий Б., 2011. Допплерометрия кровотока в сосудах матки как прогностический фактор при лечении бесплодия методами вспомогательной репродукции // Проблемы репродукции : 4 : 4-17.
9. Dubuisson J.B., 2011. Laparoscopic myomectomy fertility results // Ann. N.Y. Acad. Sci. : 943 : 269-275.
10. Задорожна Т.Д., 2013. Морфологічні методи дослідження міоми матки // Морфологія: 2: 43-49.

*Статья поступила в редакцию 21.12.2018*

# Роль прозапальних механізмів у виникненні системних порушень у пацієнток з хронічним тазовим болем

Л.П. Грек

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро

Тазовий біль є однією з найбільш значущих медико-соціальних проблем. Основною патофізіологічною складовою хронічного тазового болю (ХТБ) при генітальному ендометріозі, лейоміомі матки, запальних захворюваннях органів малого таза є «аномальна запальна» реакція, яка супроводжується збільшенням викиду медіаторів болю, зокрема прозапальних цитокінів. Це призводить до серйозних системних порушень жіночого організму.

**Мета дослідження:** визначення впливу прозапальної активності інтерлейкінів на системні порушення у жінок з ХТБ, зумовленого генітальним ендометріозом у поєднанні з доброякісними гормонозалежними захворюваннями статевих органів.

**Матеріали та методи.** Обстежено 85 жінок з ХТБ, зумовленого генітальним ендометріозом, лейоміомою матки, гіперплазією ендометрія, хронічним сальпінгітом і оофоритом у різних поєднаннях, та 35 жінок групи порівняння з аналогічною гінекологічною патологією без ХТБ. В оцінюванні болювого синдрому використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ), болювий опитувальник Мак-Гілла (MPQ), рівень тривожності і депресії визначали за допомогою шкали Дж. Тейлора і Гамільтона. Вміст рівнів цитокінів (IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$ ) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу. З метою вивчення молекулярних механізмів розвитку ХТБ встановлювали рівень експресії ER, PGR, Ki-67, VEGF, COX-2 в еутопічному ендометрії імуногістохімічним методом.

**Результати.** Кореляційний аналіз продемонстрував наявність сильних, різноспрямованих за модулем взаємозв'язків між прозапальною активністю цитокінів та порушеннями психоемоційного статусу, рівнем болю у хворих основних груп порівняно з пацієнтками без тазового болю ( $p < 0,001$ ). Хронізація тазового болю пов'язана з порушеннями морфогенезу еутопічного ендометрія, що визначали за наявністю статистично значущих прямих кореляцій COX-2 з IL-6 і TNF- $\alpha$ , також прямого кореляційного зв'язку ER з IL-10 і IL-6, що виражалося у збільшенні експресії стероїдних гормонів, проліферації, запальної активності і гіперплазії залозистого епітелію.

**Заключення.** Доведено вплив прозапальної активності цитокінового каскаду на морфологічні особливості еутопічного ендометрія, асоційованого із процесами проліферації, запалення і гіперплазії залозистого епітелію, у пацієнток із хронічним тазовим болем (ХТБ), зумовленим генітальним ендометріозом у поєднанні з доброякісними захворюваннями статевих органів, що підвищує онкоризику у жінок репродуктивного віку. Активність антиноцицептивної системи відіграє важливу роль у збереженні статусу хронічного болювого синдрому і є механізмом формування поведінкових, емоційних розладів, тривожності і депресії.

**Ключові слова:** хронічний тазовий біль, інтерлейкіни, маркери морфогенезу, генітальний ендометріоз.

Тазовий біль є однією з найбільш значущих медико-соціальних проблем у пацієнток із генітальним ендометріозом (ГЕ) у поєднанні з лейоміомою матки, доброякісними пухлиноподібними утвореннями яєчників, запальними захворюваннями придатків матки, що погіршує якість життя, обмежує працездатність і соціальну активність жінок. Більшість гінекологічних захворювань існує протягом тривалого часу до встановлення діагнозу, тому і супутній тазовий біль має хронічний характер [1, 6, 7]. Хронізація тазового болю призводить до порушень у системі регуляції болювої чутливості, зумовлює особливу форму болювої поведінки, зберігається навіть у разі усунення першопричини і супроводжується психоемоційними розладами, серед яких переважають тривожно-депресивні стани [4, 9]. Основною патофізіологічною складовою болю вважається властива захворюванню «аномальна» (надмірна) запальна реакція, яка супроводжується збільшенням викиду медіаторів болю, зокрема простагландинів, прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини, інтерлейкін-6), хемокінів, продуктів імунокомпетентних клітин (CCL2, CCL3, CCL5 та ін.), що реалізують свій вплив як безпосередньо запальною болювою реакцією, так і опосередковано – підвищенням болювої чутливості [3, 5, 14].

Проведені дослідження свідчать про те, що причиною ноцицептивного і частково невропатичного компонента болю при ГЕ є системне і локальне імунне «запалення», що зумовило доцільність вивчення цитокінового профілю у пацієнток з різною інтенсивністю та тривалістю тазового болю, який порушує активність антиноцицептивної системи, відіграє важливу роль у збереженні статусу хронічного болю і слугує механізмом формування різних системних порушень жіночого організму [2, 8].

**Мета дослідження:** визначення впливу прозапальної активності інтерлейкінів на системні порушення у пацієнток з хронічним тазовим болем (ХТБ), зумовленим ГЕ у поєднанні з доброякісними гормонозалежними захворюваннями статевих органів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

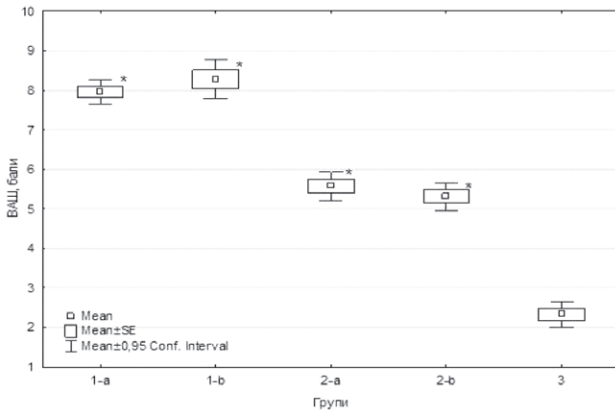
Обстежено 120 жінок з ГЕ у поєднанні з доброякісними гормонозалежними захворюваннями органів малого таза (лейоміома матки, гіперплазія ендометрія, хронічний сальпінгіт і оофорит – ХСО) у різних поєднаннях.

До 1-ї клінічної групи увійшли 44 жінки з тяжким болювим синдромом – за ВАШ 7–10 балів; до 2-ї клінічної групи увійшла 41 пацієнтка з болювим синдромом помірної інтенсивності – за ВАШ 4–6 балів.

Залежно від тривалості тазового болю перші дві групи були розділені на підгрупи:

– з тривалістю ХТБ до 3 років – підгрупи 1-а і 2-а;  
– більше 6 років – підгрупи 1-б і 2-б.

До 3-ї клінічної групи (порівняння) увійшли 35 жінок без тазового болю – оцінка за ВАШ становила 0–3 бали (мал. 1).



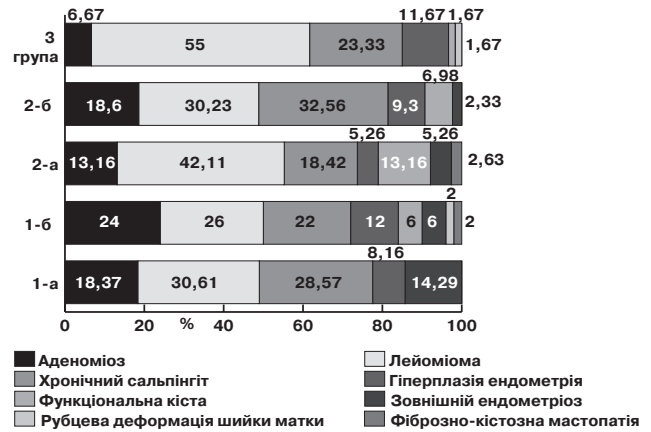
**Мал. 1. Середній бал болю за ВАШ в обстежених жінок за групами (квадрат – середня арифметична, ящик – стандартна похибка (SE), плечі – 95 % довірчий інтервал)**

Загальноклінічні методи дослідження проводили згідно з наказами МОЗ України № 582, № 417, № 319. З метою об'єктивізації больового синдрому використовували 10-бальну візуальну аналогову шкалу (ВАШ). Для вимірювання сенсорної, емоційної і кількісної складових больового синдрому застосовували спеціальну анкету – больовий опитувальник Мак-Гілла. Розраховували основні показники:

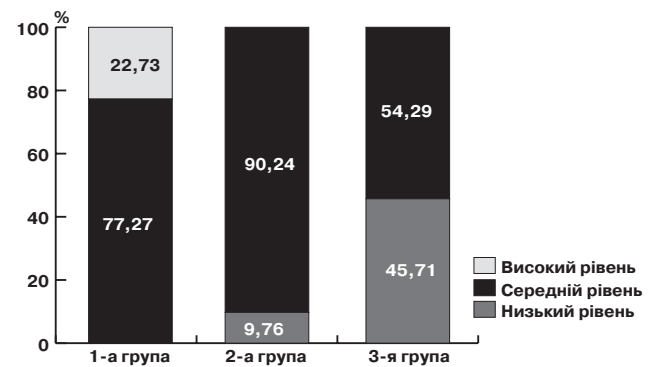
- індекс кількості вибраних дескрипторів (ІКВД) – сума обраних слів,
- ранговий індекс болю (РІБ) – сума порядкових номерів дескрипторів у субкласах,
- сенсорний ІКВД,
- афективний (емоційний) ІКВД,
- оцінка сили болю.

Для визначення рівня особистісної тривожності використовували шкалу Дж. Тейлора (Teilor's Manifest Anxiety Scale). Рівень депресії визначали за допомогою шкали Гамільтона (HDRS). Для визначення рівнів цитокінів (інтерлейкінів – (IL-10, IL-6, туморнекротичного фактора-α – TNF-α) використовували набори реагентів для твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) ЗАТ «Вектор Бест». Морфологічний аналіз включав гістологічне дослідження мікропрепаратів еутопічного ендометрія, забарвлених за стандартною методикою гематоксиліном та еозином, та імуногістохімічне дослідження (на зрізах товщиною 4 мкм відповідно до протоколів компанії-виробника ThermoScientific (TS), США, із використанням системи візуалізації Quanto та DAB Chromogen). Оцінювання гістологічної будови та одержаних імуногістохімічних реакцій проводили за допомогою мікроскопа LeicaDM 2000 при збільшенні 100, 400, 1000. Для маркерів ER ab-1 (клон sp-1, TS, розведення 1:200), PGR (клон YR85, TS, розведення 1:200), Ki-67 (клон sp6, TS, розведення 1:250) як специфічна реакція розцінювали коричневе ядерне забарвлення, для первинних антитіл VEGF ab-1 (поліклон, TS, розведення 1:800), COX-2 (клон sp21, TS, розведення 1:100), NF (DAKO Cytoation) – мембранне та/чи цитоплазматичне забарвлення залозистого компонента ендометрія. Характер експресії імуногістохімічних маркерів аналізували напівкількісним методом. Для Ki-67 підраховували відсоток клітин зі специфічним забарвленням зі 100 клітин у не менш ніж 10 полях зору при збільшенні 400.

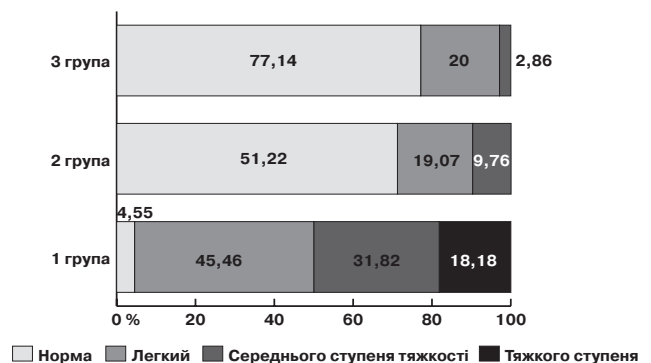
Для статистичного оброблення даних використовували варіаційні параметричні та непараметричні методи статистики. Статистичне оброблення проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA) та програмного пакета MedCalc Statistical Software trial version 17.4. (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2017).



**Мал. 2. Структура гінекологічної патології в обстежених жінок за групами, %**



**Мал. 3. Розподіл обстежених жінок за рівнем особистісної тривожності за шкалою Дж. Тейлора, %**



**Мал. 4. Розподіл обстежених жінок за рівнем депресивного розладу за шкалою Гамільтона, %**

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Аналіз хворих за частотою нозології згідно з МКХ-10 продемонстрував, що у клінічних групах спостерігалися хворі на аденоміоз – N 80.0, ендометріоз яєчника – N 80.1, лейоміому матки – D 25.0, гіперплазію ендометрія без атипії (порушення проліферації) – N 85.0, доброякісні кісти яєчника – N 83.1, хронічний сальпінгіт, оофорит – N 70.1 у різних поєднаннях. Поєднання аденоміозу і лейоміоми найчастіше діагностували у 1-й групі – 15 (34,09%) порівняно з 2-ю групою – 4 (9,75%) та 3-ю групою – 3 (8,57%) випадки. Частота зустрічальності

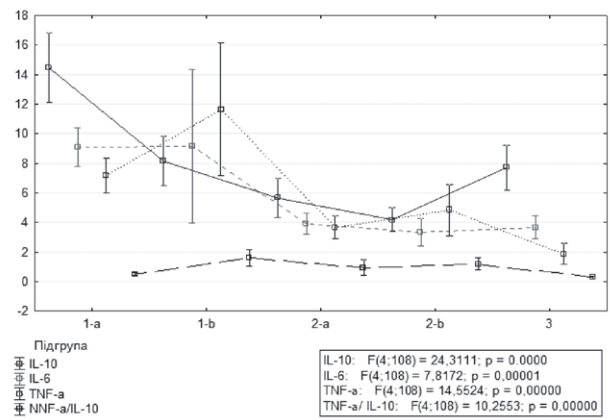
лейоміомі матки та зовнішнього ендометріозу, навпаки, за більшістю випадків виявлена у 3-й та 2-й групах – відповідно 94,29% та 62,50%. Хронічний сальпінгіт, оофорит діагностували також достатньо часто – від 38,63% у 1-й групі до 51,21% у 2-й та 40,00% – у 3-й групі. Отже провідна больова роль при поєднаній гінекологічній патології відводилася захворюванню, яке має найбільш виражені алгогенні анатомо-структурні особливості, що було визначено у підгрупі 1-б і співпадає з думкою інших дослідників (мал. 2) [7, 13].

З метою визначення достовірної кількісної оцінки інтенсивності болю, його сенсорного і емоційного компонентів використовували опитувальник болю Мак-Гілла (MPQ). Як і РІБ, так і середні показники ІКВД, сенсорний ІКВД, афективний (емоційний) ІКВД та сила болю були значно вищими в основних групах порівняно з групою без тазового болю ( $p < 0,001$ ). Найвищий рівень показників РІБ спостерігався у 1-б підгрупі –  $19,35 \pm 1,75$  проти  $11,29 \pm 0,88$  – у 2-б підгрупі; ІКВД коливається від  $9,65 \pm 0,62$  у 1-б підгрупі до  $6,33 \pm 0,35$  у 2-б підгрупі. Значення ІКВД за афективною шкалою, що відображає емоційний аспект болю у термінах напруження, страху, гніву або вегетативних проявів, свідчить, що тривалий сильний біль, у 1-б підгрупі показник найбільший –  $3,36 \pm 0,2$ , впливав на психоемоційні характеристики болю.

Аналіз психоемоційного статусу у пацієнок із синдромом ХТБ порівняно з пацієнтками без тазового болю визначив у 100% жінок основних клінічних груп середній/високий рівень особистісної тривожності, що відповідало  $15,9 \pm 1,55$  бала – у 1-й групі та  $9,62 \pm 0,83$  бала – у 2-й групі порівняно з  $6,48 \pm 0,48$  бала у 3-й групі ( $p < 0,001$ ) (мал. 3). Виявлена також позитивна середня кореляція між показником особистісної тривожності ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,001$ ) та афективним ІКВД. Це пов'язано з вираженістю тривожного компонента в емоційному сприйнятті болю. Стан підвищеної тривожності впливає на інтенсивність, тривалість і якість больових відчуттів та може зумовлювати формування психологічного компонента болю у пацієнок з тривалим перебігом ХТБ [4, 14].

Рівень депресивних розладів виходив за рамки норми у 77,27% пацієнок 1-ї та у 48,78% пацієнок 2-ї груп, що відповідало  $14,05 \pm 0,88$  бала і  $8,36 \pm 0,54$  бала порівняно з 3-ю групою – без тазового болю –  $6,48 \pm 0,48$  бала ( $p < 0,001$ ). Виявлена також позитивна середня кореляція між показником депресивних розладів ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,001$ ) та афективним ІКВД, емоційні порушення у більшості спостережень мали характер адаптивної (у 17,92% – патологічної) реакції на хронічний тазовий біль. За наявності важкого ступеня депресивних розладів була призначена консультація психотерапевта для виключення ендогенних психічних розладів. За даними кореляційного аналізу між інтенсивністю больового синдрому (ВАШ 7–10 балів) та тривалістю ХТБ (більше 3 років) виявлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,001$ ). Отже, чим довший у жінок був термін існування ХТБ, тим сильніший, у середньому, вони відчували біль. Коефіцієнт детермінації впливу даного фактора на оцінку болю за ВАШ становить 9,91%, що свідчить про вплив психоемоційних чинників (мал. 4).

Виявлені порушення психоемоційного статусу зумовлюють необхідність вивчення цитокінового профілю у сироватці крові у пацієнок з різною інтенсивністю синдрому ХТБ, оскільки цитокіни, що утворюються локально, впливають на центральну нервову систему (ЦНС) і можуть відігравати суттєву роль у патофізіології афективних і агедонічних симптомів депресії [10, 11, 12]. Рівень прозапальних цитокінів ІЛ-6 та TNF- $\alpha$  був суттєво вищим у 1-й групі порівняно з 2-ю групою ( $p < 0,001$ ), без статистично значущих розбіжностей порівняно з 3-ю групою. Від підгрупи з короткотривалим синдромом ХТБ підгрупа з довготривалим інтенсивним проявом синдрому відрізнялася лише за TNF- $\alpha$  –  $11,67 \pm 2,15$  ( $9,62$ ) пг/мл у 1-б підгрупі порівняно з  $7,18 \pm 0,56$  ( $2,74$ ) пг/мл у 1-а підгрупі ( $p < 0,05$ ).



**Мал. 5. Середній рівень цитокінів в обстежених жінок за групами**

(середня арифметична та 95% довірчий інтервал; розбіжності за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA, F – критерій Фішера)

Провідна роль у хронізації тазового болю належить запальної відповіді імунної системи, тому наступним етапом даного дослідження було з'ясувати патофізіологічну роль про- і протизапальних цитокінів (IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$ ) з психоемоційними характеристиками тематичних хворих у процесі хронізації тазового болю. Аналіз зв'язків рівня цитокінів з психостатусом та характеристиками больового синдрому в обстежених жінок засвідчив, що тривалий ХТБ пов'язаний з підвищенням рівня прозапального TNF- $\alpha$  (прямий кореляційний зв'язок:  $r = 0,28$ ;  $p = 0,002$ ) та зниженням протизапального IL-10 (зворотний кореляційний зв'язок:  $r = 0,28$ ;  $p = 0,002$ ) (зворотний кореляційний зв'язок:  $r = -0,30$ ;  $p = 0,001$ ). Рівень прозапальних цитокінів IL-6 та TNF- $\alpha$  був суттєво вищий у 1-й групі порівняно з 2-ю ( $p < 0,001$ ), без статистично значущих розбіжностей порівняно з 3-ю групою. Від 1-а підгрупи з короткотривалим ХТБ відрізнялася 1-б підгрупа з довготривалим ХТБ за TNF- $\alpha$  –  $11,67 \pm 2,15$  пг/мл у підгрупі 1-б порівняно з  $7,18 \pm 0,56$  пг/мл у підгрупі 1-а ( $p < 0,05$ ) (мал. 5).

Оцінювання міжгрупових відмінностей середніх значень концентрацій цитокінів у пацієнок 1-б підгрупи з тяжким і тривалим проявом ХТБ засвідчило наявність статистично значущої різниці між значеннями концентрацій цитокінів IL-6, TNF- $\alpha$ . У міру прогресування хронічного тазового болю була відзначена тенденція до зниження протизапального цитокіну IL-10 і підвищення IL-6, TNF- $\alpha$  порівняно з 3-ю групою ( $p < 0,05$ ).

Аналіз зв'язків рівня цитокінів з психоемоційним статусом та характеристиками больового синдрому в обстежених жінок з ХТБ підтверджує гіпотезу про те, що цитокіни, які утворюються локально, впливають на ЦНС. Це супроводжується тривожно-депресивними порушеннями та співпадає з думкою інших дослідників [14].

Проведені дослідження встановили, що у хронізації та вираженості тазового болю істотно переважають як порушення цитокінового, так і гормонального дисбалансу стероїдних гормонів, що сприяло прогресуванню проліферативних і гіперпластичних процесів (без атипії) в еутопічному ендометрії (ЕЕ) пацієнок з ХТБ, зумовленим ГЕ у поєднанні з проліферативними захворюваннями.

Кореляційний аналіз виявив наявність статистично значущих прямих взаємозв'язків між прозапальною активністю цитокінів та молекулярно-біологічними маркерами морфогенезу в ЕЕ: експресією рецепторів естрогенів (ER) і прогестерону (PGR), індексу проліферації Ki-67, циклооксигенази-2 (COX-2) у пацієнок основних груп. Кореляційний аналіз також виявив наявність зв'язків експресії Ki-67 у залозах з ER (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена  $r = 0,67$ ;  $p < 0,001$ ) і PGR ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,021$ ),

тоді як показник Ki-67 у стромі корелював лише з PGR ( $p=0,57$ ;  $p=0,003$ ). У більшості спостережень індекс Ki-67 більше 20,00% у залозах характеризувався високими показниками за ВАШ (7–9 балів). У 66,30% випадків досліджуваних спостережень з верифікованим ХТБ відзначали помірно виражену (3+) і виражену (4+) експресію COX-2 у залозистому епітелії. Найвисті залежності між оцінкою за ВАШ і характером експресії COX-2 підтверджувалась щодо сильного асоціативного зв'язку між ними ( $V=0,44$ ). Щодо зв'язків з дисбалансом цитокінового профілю, то визначено наявність статистично значущих прямих кореляцій COX-2 з IL-6 ( $p=0,56$ ;  $p=0,001$ ) та TNF- $\alpha$  ( $p=0,43$ ;  $p=0,019$ ) і прямий кореляційний зв'язок ER з IL-10 ( $p=0,54$ ;  $p=0,002$ ) та IL-6 ( $p=0,41$ ;  $p=0,024$ ).

Отже, морфологічна характеристика ЕЕ у жінок з ХТБ включала в себе гіперпластичні зміни (порушення проліферації і гіперплазію без атипії), збільшення гетерогенності експресії стероїдних гормонів, підвищення рівня експресії Ki-67, COX-2 ( $p<0,05$ ), що має певні онкоризики у пацієнток репродуктивного віку і призводить до серйозних системних порушень.

## ВИСНОВКИ

1. На підставі проведених досліджень розширені уявлення про патогенез хронічного тазового болю (ХТБ) при генітальному ендометріозі у поєднанні з доброякісними захворюваннями

### Роль провоспалительных механизмов в возникновении системных нарушений у пациенток с хронической тазовой болью

Л.П. Грек

Тазовая боль является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Основной патопатологической составляющей хронической тазовой боли (ХТБ) при генитальном эндометриозе, лейомиоме матки, воспалительных заболеваниях органов малого таза является «аномальная воспалительная» реакция, которая сопровождается увеличением выброса медиаторов боли, в частности провоспалительных цитокинов. Это приводит к серьезным системным нарушениям женского организма. **Цель исследования:** определение влияния провоспалительной активности интерлейкинов на системные нарушения у пациенток с ХТБ, обусловленной генитальным эндометриозом в сочетании с доброкачественными гормонозависимыми заболеваниями половых органов.

**Материалы и методы.** Обследовано 85 женщин с хронической тазовой болью (ХТБ), обусловленной генитальным эндометриозом, лейомиомой матки, гиперплазией эндометрия, хроническим сальпингитом и оофоритом в различных сочетаниях, и 35 женщин группы сравнения с аналогичной гинекологической патологией без ХТБ. В оценке болевого синдрома использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), болевой опросник Мак-Гилла (MPQ), уровень тревожности и депрессии определяли с помощью шкалы Дж. Тейлора и Гамильтона. Содержание уровней цитокинов (IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$ ) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. С целью изучения молекулярных механизмов развития ХТБ устанавливали уровень экспрессии ER, PGR, Ki-67, VEGF, COX-2 в эутопическом эндометрии иммуногистохимическим методом.

**Результаты.** Корреляционный анализ показал наличие сильных, разнонаправленных по модулю взаимосвязей между провоспалительной активностью цитокинов и психоэмоциональным статусом, уровнем боли у пациенток основных групп в сравнении с группой без тазовой боли ( $p<0,001$ ). Хронизация тазовой боли связана с нарушениями морфогенеза в эутопическом эндометрии, что определяли по наличию статистически значимых прямых корреляций COX-2 с IL-6 и TNF- $\alpha$ , также прямой корреляционной связи ER с IL-10 и IL-6, что выражалось в увеличении экспрессии стероидных гормонов, пролиферации, воспалительной активности и гиперплазии железистого эпителия.

**Заключение.** Доказано влияние провоспалительной активности цитокінового каскада на механизмы формирования процессов проліферації, запалення і гіперплазії в еутопічному ендометрії у пацієнток з хронічною тазовою боллю, обумовленою генітальним ендометріозом в поєднанні з доброякісними захворюваннями статевих органів, що підвищує онкоризики у жінок репродуктивного віку. Активність антиноцицептивної системи грає важливу роль в збереженні статусу хронічного болювого синдрому і є механізмом формування поведінкових, емоціональних расстройств, тревожности и депрессии.

**Ключевые слова:** хроническая тазовая боль, интерлейкины, маркеры морфогенеза, генитальный эндометриоз.

статевих органів. Визначено, що ХТБ нерозривно пов'язаний із достовірним підвищенням активності прозапальної ланки цитокінового каскаду порівняно з групою без тазового болю.

2. Визначено вплив проінфламаторної активності цитокінів на механізми морфогенезу з переважанням процесів запалення, проліферації та гіперплазії (без атипії) в еутопічному ендометрії у пацієнток з ХТБ, що підвищує онкоризики у жінок репродуктивного віку.

3. Доведено взаємозв'язок патофізіологічної ролі цитокінів на активність ноцицептивної системи, що відіграє важливу роль у збереженні статусу хронічного болювого синдрому і є механізмом формування поведінкових, емоціональних розладів, тривожності і депресії.

4. ХТБ, як і запалення, втрачає свою біологічну доцільність захисної реакції, формуючи каскад вторинних пошкоджень. Отже, комплексне оцінювання системних порушень дало можливість проаналізувати загальні патогенетичні механізми міжклітинних взаємодій цитокінів у виникненні ХТБ.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати дослідження обґрунтовують доцільність розширення діагностичного алгоритму у хворих із ХТБ з визначенням показників цитокінового балансу як маркерів хронізації та прогнозу перебігу тазового болю з метою профілактики виникнення системних порушень та рецидиву захворювання.

### The role of proinflammatory mechanisms in the occurrence of systemic disorders in patients with chronic pelvic pain

L.P. Grek

Pelvic pain is one of the most significant medical and social problems. The main pathophysiological component of chronic pelvic pain of genital endometriosis, uterine fibroids, pelvic inflammatory diseases is an abnormal inflammatory reaction, which is accompanied by an increase in the release of pain mediators, in particular pro-inflammatory cytokines, which leads to serious systemic disorders of the female body.

**The objective:** is to determine the effect of interleukin pro-inflammatory activity on systemic disorders in patients with chronic pelvic pain due to genital endometriosis in combination with benign hormone-dependent diseases of the genitals.

**Materials and methods.** The study involved 85 women with chronic pelvic pain (CPP) caused by genital endometriosis, uterine leiomyoma, endometrial hyperplasia, chronic salpingitis, and oophoritis in various combinations, 35 women made up the comparison group, without CPP. In assessing the pain syndrome, the visual analogue scale (VAS) was used, the McGill pain questionnaire (MPQ), the level of anxiety and depression were determined using the J. Taylor and Hamilton scale. The content of cytokine levels (IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$ ) in serum were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. In order to study the molecular mechanisms of the development of CPP, expression of ER, PGR, Ki-67, VEGF, COX-2 in the eutopic endometrium was determined by immunohistochemistry.

**Results.** Correlation analysis showed the presence of strong, multidirectional modulo relationships between the pro-inflammatory cytokine activity and psycho-emotional status, the level of pain in patients of the main groups, compared with the group without pelvic pain ( $p < 0,001$ ). Chronic pelvic pain is associated with impaired morphogenesis in the eutopic endometrium, which was determined by the presence of statistically significant direct correlations of COX-2 with IL-6 and TNF- $\alpha$ , as well as direct correlation of ER with IL-10 and IL-6, which was expressed in an increase in expression steroid hormones, proliferation, inflammatory activity and hyperplasia of the glandular epithelium.

**Conclusions.** The effect of the pro-inflammatory activity of the cytokine cascade on the mechanisms of formation of proliferation, inflammation and hyperplasia in the eutopic endometrium in patients with CPP, which increases cancer risk in women of reproductive age. The activity of the antinociceptive system plays an important role in maintaining the status of chronic pain syndrome and is a mechanism for the formation of behavioral, emotional disorders, anxiety and depression.

**Key words:** chronic pelvic pain, interleukins, morphogenesis markers, genital endometriosis.

**Грек Людмила Прокофьевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия», 49000, г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел.: (067) 915-54-47. E-mail: [Mila\\_Grek@3g.ua](mailto:Mila_Grek@3g.ua)  
<http://orcid.org/0000-0003-4650-547X>

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ**

1. Воробьева О.В. Хронические тазовые боли: фокус на миофасциальный болевой синдром мышц тазового дна / О.В. Воробьева // *Consilium Medicum*. – 2012. – № 6. – С. 14–18.
2. Кузнецова И.В. Хроническая тазовая боль – женская проблема / И.В. Кузнецова // *Гинекология*. – 2017. – № 3. – С. 62–67.
3. Радзинский В.Н. Роль воспаления и иммунореактивности в развитии болевого синдрома при аденомиозе / В.Н. Радзинский, М.Р. Оразов, Е.Н. Носенко // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2016. – № 1. – С. 32–36.
4. Стеняева Н.Н. Хроническая тазовая боль: психосоматические аспекты / Н.Н. Стеняева, И.А. Аполихина // *Consilium Medicum*. – 2012. – № 6. – С. 19–20.
5. Цитокины в перитонеальной жидкости и периферической крови больных с сочетанными доброкачественными заболеваниями матки / Л.В. Адамян, Х.З. Гусаева, И.А. Василенко, Т.Ю. Гаврилова [и др.] // *Проблемы репродукции*. – 2008. – Т. 14, № 6. – С. 16–19.
6. Чернуха Г.Е. Эндометриоз и хроническая тазовая боль: причины и последствия / Г.Е. Чернуха // *Проблемы репродукции*. – 2011. – № 5. – С. 83–86.
7. Яроцкая Е.Л. Тазовые боли у женщин: вопросы диагностики и лечения. / Е.Л. Яроцкая // *Consilium Medicum*. – 2016. – № 6. – С. 82–86.
8. Ovarian endometrioma but not deep infiltrating endometriosis is associated with increased serum levels of interleukin-8 and interleukin / С. Chapron, F. Carmona, M.Á. Martínez-Zamora, P. Santulli, M. Martínez-Florensa, F. Lozano, J. Balasch // *J Reprod Immunol*. – 2012. – N 95. – P. 80–85.
9. Cheong, Y. Chronic pelvic pain: aetiology and therapy. / Y. Cheong, R. William Stones. // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. – 2006. – N 20. – P. 695–711.
10. Depression and pain comorbidity: a literature review / M.J. Bair, R.L. Robinson, W. Katon, K. Kroenke // *Arch Intern Med*. – 2003. – N 163. – P. 2433–45.
11. Depressive symptoms, pain, chronic medical morbidity, and interleukin-6 among primary care patients / E.L. Polshuck, N.L. Talbot, J.A. Moynihan, B.P. Chapman [et al.] // *Pain Med*. – 2013. – N 14. – P. 686–691.
12. Graziottin A. Inflammation and Chronic Pelvic Pain: A Biological Trigger for Depression in Women? / A. Graziottin, S. Skaper, M. Fusco. // *J Depress Anxiety*. – 2013. – N 3. – P. 142.
13. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis / V. Anaf, P. Simon, I.E. Nakadi [et al.] // *Hum Reprod*. – 2002. – Vol. 17, N 7. – P. 1895–900.
14. Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression / Y. Dowlati, N. Herrmann, W. Swardfager et al. // *Biol Psychiatry*. – 2010. – N 67. – P. 446–457.

*Статья поступила в редакцию 19.12.2018*

# Пошук нових методів лікування та профілактики атрофічного вагініту у період постменопаузи

С.Є. Косілова

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Постменопаузальний період характеризується не тільки вазомоторними симптомами і емоційно-психічною дезадаптацією, але й розвитком урогенітальних розладів і атрофічного вагініту, що зумовлено дефіцитом естрогенів. На відміну від інших менопаузальних симптомів, явища вагінальної атрофії у більшості пацієнток мають прогресивний характер, погіршують якість життя і потребують медикаментозної корекції.

Проведено клініко-лабораторне обстеження 50 жінок з атрофічним вагінітом, які були розподілені на дві групи: I група пацієнток з метою лікування атрофічного вагініту отримувала тільки місцеву замісну гормональну терапію (ЗГТ), а II група – поєднання місцевої ЗГТ з інтравагінальним введенням препарату, що містить глікоген і молочну кислоту, як з лікувальною, так і з профілактичною метою. Результати дослідження продемонстрували, що у жінок I групи з часом знову розвивався атрофічний вагініт, порушувався мікробіоценоз піхви. У пацієнток II групи був отриманий більш стійкий клінічний ефект (88%), не спостерігалось розвитку атрофічного вагініту і порушення мікробіоценозу піхви, що є мірою профілактики рецидивування даної патології.

**Ключові слова:** постменопауза, атрофічний вагініт, мікробіоценоз піхви.

Здоров'ю жінок у період постменопаузи приділяють усе більше уваги, позаяк цей період становить майже третю частину життя жінки. Від того, яким буде перебіг цього періоду, залежить не тільки її самопочуття, але і працездатність, можливість виконувати різні соціальні функції [5, 7, 9].

Порушення якості життя пацієнток з дефіцитом естрогенів зумовлено не тільки вазомоторними симптомами і емоційно-психічною дезадаптацією, але й різноманітними урогенітальними розладами. Урогенітальні розлади пов'язані з розвитком атрофічних і дистрофічних процесів в естрогензалежних тканинах (сечовий міхур, сечівник, піхва), а також у зв'язковому апараті малого таза і м'язах тазового дна. I, на жаль, на відміну від інших менопаузальних симптомів явища вагінальної атрофії у більшості пацієнток мають прогресуючий характер. Тому проблемі лікування атрофічного вагініту у жінок у період постменопаузи приділяють усе більше уваги [6, 7].

Відомо, що на тлі дефіциту естрогенів у постменопаузі розвиваються атрофічні зміни піхви, підвищується рН внутрішнього середовища, зменшується кількість лактобацил та активізується ріст умовно-патогенної мікрофлори, розвивається атрофічний вагініт, який погано піддається антибактеріальній терапії. Крім того, гормонально зумовлений дисбаланс піхвової мікрофлори сприяє розвитку інфекційних захворювань сечовивідних шляхів [5, 6, 7].

Тому патогенетично обґрунтованим є використання місцевої замісної гормональної терапії (ЗГТ), яка спрямована на відновлення нормального функціонального стану місцевих гормонозалежних структур [1, 4, 5, 7]. А також включення у комплекс лікувальних заходів препаратів, здатних покращувати біоценоз піхви, сприяти підтриманню достат-

ньої кількості перекис-продукувальних лактобактерій у піхві, кислого середовища та достатньої кількості глікогену у епітелії піхви [3, 5, 6].

**Мета дослідження:** вивчення ефективності комбінованого лікування – атрофічного вагініту у період постменопаузи шляхом призначення місцевої ЗГТ і місцевого використання препарату, що містить глікоген.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клініко-статистичний аналіз результатів запропонованого комбінованого лікування атрофічного вагініту у період постменопаузи. Обстежено 50 жінок з атрофічним вагінітом.

Середній вік жінок становив  $58 \pm 2,7$  року (від 48 до 68 років). Усі жінки були розподілені на дві групи. До I групи увійшли 25 пацієнток, які отримували місцеву ЗГТ. До II групи – 25 жінок, які отримували ЗГТ і місцевий препарат, що містить глікоген. Групи були однорідні за тривалістю менопаузи, ступенем тяжкості клімактеричного синдрому за індексом Купермана. У дослідженні не брали участі жінки із тяжкою екстрагенітальною патологією та наявністю інфекції, що передаються статевим шляхом.

Пацієнтки висловлювали скарги на сухість і печіння у піхві, рецидиви захворювання, диспареунію, часте сечовипускання, дискомфорт при наповненому сечовому міхурі, змішане нетримання сечі.

У якості ЗГТ призначали препарат Овестин у формі свічок, які містять естріол, позаяк естріол володіє тропністю до епітелію піхви, сприяє його проліферації. Крім того, при рецидивній урогенітальній інфекції естріол сприяє відновленню нормальної мікрофлори і величини рН піхви, активує місцевий секреторний імунітет та відновлює екологію піхви [2, 8].

Але для отримання стійкого ефекту при лікуванні атрофічних вагінітів у період постменопаузи недостатньо використання лише місцевої ЗГТ. Часто після покращання стану спостерігаються рецидиви захворювання, особливо у разі зменшення кількості або відсутності лактобацил [1, 5, 7].

Зважаючи на підвищення потреби глікогену і зміну епітелію піхви у жінок у період менопаузи привертає увагу препарат Лактагель, до складу якого входять молочна кислота і глікоген, що діють швидко та звільняють жінку від неприємних симптомів. Молочна кислота знижує рівень рН до нормальних значень. Глікоген слугує живильним середовищем для лактобактерій. При його переробленні утворюється молочна кислота, що сприяє ефективному лікуванню атрофічних вагінітів у жінок менопаузального віку та дієвий вторинний профілактиці інфекцій, що передаються статевим шляхом.

Лактагель (виробник Рольф Кулдрен АВ, Швеція) відновлює мікрофлору піхви, нормалізує і підтримує природні значення рН піхви під час курсу антисептиків, антибіотиків, протигрибкових препаратів, у період менопаузи. Препарат усуває відчуття печіння та свербіж, сприяє зволоженню слизової оболонки піхви. Не містить гормонів, ароматизаторів і консервантів.



Схема лікування:

1. Жінки I групи в якості лікування атрофічного вагініту у період постменопаузи отримували ЗГТ свічок Овестинум у формі інтравагінально 1 раз на добу через день протягом 2 міс.

2. Жінки II групи отримували ЗГТ препаратом Овестин у формі свічок інтравагінально 1 раз на добу через день протягом 3 міс. В день, коли не використовували Овестин, інтравагінально на ніч вводили 5 мг Лактагелю. Як підтримувальну терапію рекомендували через 2 міс інтравагінально на ніч вводити 5 мг Лактагелю щодня протягом 30 днів. Повторне уведення Лактагелю – через кожні 2–3 міс.

Використовували наступні методи дослідження: бактеріоскопічний, бактеріологічний, ПЛР, цитологічний, кольпоскопічний. За допомогою ультразвукового дослідження виключали органічну патологію. Ідентифікацію лактобацил проводили за допомогою каталазної реакції при забарвленні за методом Грама. Обстеження проводили до, одразу після лікування та через 3 міс після лікування.

Для статистичного оброблення даних з встановлення різниці між відсотковим відображенням частоти ознаки, що визначається серед двох статистичних виборок, використовували критерій Фішера. Більшість статистичних розрахунків проводили за допомогою комп'ютерної програми Primer of Biostatistics.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час гінекологічного обстеження у 20 (80%) жінок I групи виявлено стоншення епітелію піхви і піхвової частини шийки матки, а у II групі – у 21 (84%) жінки. У 13 (52%) пацієнток з I групи і у 12 (48%) – з II групи спостерігалися чисельні субепітеліальні крововиливи, що легко кровили при контакті. У 6 (24%) обстежених з I групи і у 5 (20%) – з II групи одночасно відзначали дистрофічні зміни вульви та тріщини. Це пояснюється тим, що порушення структури піхви, відсутність достатньої кількості глікогену та молочної кислоти призводять до змін кровообігу у стінці піхви, що спричинює розвиток атрофічних процесів на тлі естрогенного дефіциту не тільки у слизовій оболонці піхви, але й у судинних сплетеннях, м'язах піхвової стінки [1, 6, 9]. Редукування судинної мережі призводить до зниження тиску кисню в ній, зміни синтезу цитокінів та факторів росту. Саме внаслідок гіпоксії стимулюється ангиогенез капілярної мережі, що приводить до розвитку великої кількості найтонших капілярів, які зумовлюють характерний зовнішній вигляд піхвової стінки при атрофічному вагініті, легко виникає кровоточивість при будь-якому контакті. Петехіальна кровоточивість спочатку поєднується з асептичним запальним процесом, але з подовженням часу постменопаузи можливе приєднання вторинної інфекції [4, 5, 7, 8].

Розширена кольпоскопія продемонструвала, що у 14 (56%) жінок I групи і у 12 (48%) пацієнток II групи із тривалістю менопаузи 5–6 років слизова оболонка піхви і шийки матки помірно стоншена, епітелій тонкий, просвічуються судини, екзоцервікс більш гіперемований. В 11 (44%) пацієнток I групи і 13 (52%) жінок II групи із тривалістю менопаузи понад шість років відзначено значну атрофію епітеліального шару, велику капілярну сітку судин із множинними крововиливами. Забарвлення розчином Люголя було недостатньо інтенсивним із ділянками біло-жовтого кольору. Вище зазначені дані свідчать про нестачу естрогенів і збігаються з даними літератури [1, 8].

При бактеріоскопічному дослідженні у 12 (48%) жінок I групи та у 13 (52%) – з II групи виявили кандидоз, у 9 (36%) пацієнток I групи та 10 (40%) II групи – бакте-

ріальний вагіноз, у 13 (52%) I групи та 12 (48%) II групи – неспецифічний вагініт. У всіх переважала грампозитивна кокова флора, а також поєднання їхніх видів. При бактеріологічному дослідженні у 12 (48%) пацієнток I групи та у 14 (56%) II групи виділена культура кишкової палички, у 3 (12%) пацієнток в обох групах – золотистий стафілокок, у 6 (24%) жінок I групи і 7 (28%) II групи – епідермальний стафілокок, у 4 (12%) жінок в обох групах у високих концентраціях – стрептокок. Зафіксовано значне пригнічення або відсутність лакто- і біфідобактерій в обох групах. Показник рН піхви становив 6,5 в обох групах.

Вочевидь, зміна біоценозу піхви внаслідок відсутності лактобактерій призвела до колонізації піхви ентеробактеріями, що збільшує вірогідність розвитку інфекційних процесів урогенітального тракту.

Цитологічне дослідження засвідчило у 15 (60%) обстежених I групи і у 17 (68%) – з II групи наявність атрофічного типу мазків з дистрофічно зміненими клітинами, що відповідає значному естрогенному дефіциту. Цитологічна картина інколи була схожа на цервікальну неоплазію. Дисплазія легкого ступеня виявлена у 4 (16%) хворих.

Це збігається з даними інших досліджень, відповідно до яких атрофічний вагініт характеризується зникненням поверхневих клітин, зменшенням чи зникненням клітин проміжного шару і абсолютним домінуванням клітин базального шару, що призводить до зниження рівня глікогену, запобігає проліферації паличок Додерлейна і призводить до зниження рівня молочної кислоти і залуження піхви, до розвитку патогенної флори [1, 6, 9].

Після проведеного лікування скарги в обох групах від пацієнток зникли. Кольпоскопічне обстеження виявило покращання стану епітелію піхви: слизова оболонка була рожева, блискуча, судинний малюнок був помірно виражений, фарбування розчином Люголя стало однорідним.

Цитологічне дослідження свідчило про процеси трансформації атрофічного епітелію: у мазках-відбитках – наявність проміжних та поверхневих епітеліальних клітин.

Під час бактеріологічного дослідження піхвового вмісту були висіяні лактобактерії у концентрації  $10^3$  КУО/мл у пацієнток I групи і в концентрації  $10^6$  КУО/мл – у II групі. Концентрація умовно-патогенної мікрофлори знизилась і становила: кишкової палички –  $10^3$  КУО/мл, золотистого стафілокока –  $10^3$  КУО/мл у I групі. У II групі концентрація кишкової палички становила  $10^2$  КУО/мл, золотистого стафілокока –  $10^2$  КУО/мл, епідермального стафілокока не виявлено, стрептокока –  $10^2$  КУО/мл. Показник рН піхви у I групі – 5,5, у II групі – 5,0.

Через 3 міс після лікування 14 (56%) жінок з I групи знову висловлювали скарги на часте сечовипускання, диспареунію, сухість і свербіж у піхві, 5 (20%) – відзначали рецидиви вагініту. У них концентрація лактобактерій знизилась до  $10^2$  КУО/мл або була відсутня, значно підвищилась концентрація умовно-патогенної мікрофлори, рН піхви становив 6,5.

Серед пацієнток II групи тільки 3 (12%) жінки відзначали дискомфорт при наповненому сечовому міхурі, часте сечовипускання. У жінок II групи концентрація лактобактерій залишалась достатньою ( $10^5$  КУО/мл), рН піхви становив 5,5, а концентрація умовно-патогенної мікрофлори залишалась низькою.

Отже, призначення комплексного лікування із використанням Овестину у формі свічок у поєднанні з інтравагінальним уведенням Лактагелю під час лікування і в подальшому з профілактичною метою нормалізує мікробіоценоз піхви і справляє більш стійкий клінічний ефект. Це дозволяє полішити якість життя жінок.

**ВИСНОВКИ**

1. У жінок з атрофічним вагінітом у період постменопаузи виявлені атрофічні та дистрофічні зміни вульви, петехіальні крововиливи, порушення мікробіоценозу піхви, значне зменшення концентрації лакто- і біфідобактерій.

2. У жінок, які отримували у якості лікування атрофічного вагініту тільки Овестин у формі свічок з часом знову порушувався мікробіоценоз піхви і прогресував атрофічний вагініт.

**Поиск новых методов лечения и атрофического вагинита в период постменопаузы**  
**С.Е. Косилова**

Постменопаузальный период характеризуется не только вазомоторными симптомами и эмоционально-психической дезадаптацией, но и развитием урогенитальных расстройств и атрофического вагинита, что обусловлено дефицитом эстрогенов. В отличие от других менопаузальных симптомов, явления вагинальной атрофии у большинства пациенток имеют прогрессирующий характер, ухудшают качество жизни и требуют медикаментозной коррекции.

Проведено клинико-лабораторное обследование 50 женщин с атрофическим вагинитом, которые были разделены на две группы: I группа пациенток с целью лечения атрофического вагинита получала только местную заместительную гормональную терапию (ЗГТ), а II группа – сочетание местной ЗГТ с интравагинальным введением препарата, содержащего гликоген и молочную кислоту, как с лечебной, так и с профилактической целью. Результаты исследования показали, что у женщин I группы со временем снова развивался атрофический вагинит, нарушался микробиоценоз влагалища. У пациенток II группы был получен более стойкий клинический эффект (88%), не наблюдалось развития атрофического вагинита и нарушения микробиоценоза влагалища, что является мерой профилактики рецидивирования данной патологии.

**Ключевые слова:** *постменопауза, атрофический вагинит, микробиоценоз влагалища.*

3. Відзначено високу ефективність комбінованого лікування та профілактики атрофічного вагініту у жінок в менопаузі з використанням Овестину та Лактагелю.

4. Використання препарату, що містить глікоген, дозволяє зменшити тривалість вживання препаратів ЗГТ, знизити ризик виникнення раку ендометрія.

**Перспективи подальших клінічних досліджень.** Вивчення характеру змін урогенітальних розладів і мікробіоценозу піхви у жінок у постменопаузальний період через більш тривалий проміжок часу.

**The search of new methods of treatment of atrophic vaginitis during postmenopause**  
**S. Y. Kosilova**

Postmenopausal period is characterized not only by vasomotor signs and emotional-psyche maladjustment but the development of urogenital disorders and atrophic vaginitis caused by estrogen deficiency. Contrary to other menopausal symptoms the signs of vaginal atrophy in the majority of patients is of a progressing character deteriorating the quality of life and requiring pharmacological correction.

Clinical-laboratory examination of 50 women suffering from atrophic vaginitis was carried out. The women were divided into 2 groups. The first group of patients was treated with local substitution hormonal therapy (SHT) for atrophic vaginitis, and the second one – in addition to SHT received intravaginal medicine containing glycogen and lactic acid for both therapeutic and preventive purposes. The results of the study showed that women from the first group developed a relapse of atrophic vaginitis with the lapse of time, and microbiocenosis of the vagina was disturbed. More stable clinical effect (88%) was achieved in patients of the second group. Atrophic vaginitis did not develop and vaginal microbiocenosis was not disturbed, which is a measure to prevent relapses of this pathology.

**Key words:** *postmenopause, atrophic vaginitis, vaginal microbiocenosis.*

**Сведения об авторе**

**Косилова Светлана Евгеньевна** – Кафедра акушерства и гинекологии ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», 58002, г. Черновцы, пл. Театральная, 2; тел.: (0372) 55-37-54

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Айламазян Э.К. Гинекология от пубертата до постменопаузы. – М., 2013. – 487 с.
2. Дубоссарская З.М. Микробиоценоз при урогенитальных расстройствах у женщин в постменопаузе / З.М. Дубоссарская, В.Н. Гончаренко, Ю.А. Дубоссарская // 36. наук. праць Асоц. акуш.-гін. України. – К., 2012. – С. 229–233.
3. Кишакевич І.Т. Корекція дисметаболических проявів у жінок в перименопаузі та ранньому менопаузальному періоді на фоні фіброзно-кістозної мастопатії / І.Т. Кишакевич, Р.С. Конач // Репродуктивна ендокринологія. – К., 2016. – № 4. – С. 82–86.
4. Кэмпбелл, С., Монг, Э. Гинекология от десяти учителей. – М.: МИА, 2013. – 328 с.
5. Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 1 (27). – С. 8–25.
6. Пат. 63195 А Україна, МПК А61К 38/27, А61К 35/74. Спосіб лікування атрофічного вагініту у жінок в постменопаузальному періоді / Запорожан В.М., Беспоясна В.В., Єрмоленко Т.О., Лавриненко Г.Л.; Заявник Одеський державний медичний університет. – заяв. № 2003021617 від 24.02.2003; опубл. 15.01.2004, бюл. № 1.
7. Татарчук Т.Ф. Менопауза: новий взгляд на старую проблему / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко, А.О. Исламова // Репродуктивна ендокринологія. – 2013. – № 1.
8. Эндокринология по Вильямсу. Репродуктивная эндокринология/ Генри М. Кронберг, Шломо Мелмед, Тенет С. Полонски, П. Рид, Ларсен. – 2011. – 410 с.
9. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women / Black D.M., Steinbuch M., Palermo L. [et al.] // Osteoporos Int 12 (2011): 519-28.

Статья поступила в редакцию 13.02.2019

# Лактагель®

- МОЛОЧНА КИСЛОТА ТА ГЛІКОГЕН -

Гель вагінальний  
для нормалізації мікрофлори

- ✓ Молочна кислота відновлює рН, пригнічує зріст патогенних бактерій
- ✓ Глікоген створює умови для зростання власної лактофлори



- Природний механізм захисту від інфекцій і нормалізації мікрофлори піхви
- Усуває неприємний запах, свербіж, дискомфорт
- Дозволений при вагітності і годуванні груддю
- Може застосовуватись разом з антибіотиками

**ORION**

Виробник: Рольф Кулпгрен АБ, Швеція  
Rolf Kulpgren AB, Box 123, SE-646 22 Gnesta, Sweden

Дана інформація не є рекламою та призначена для фахівців медичної галузі. Не є лікарським засобом.  
Висновок санітарно-епідеміологічної експертизи №05.03.02-03/55800 від 17.12.2015 р.  
Перед застосуванням необхідно ознайомитися з інструкцією та проконсультуватися із лікарем.

**OLFA**

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МАРКЕТИНГ ТА  
ДИСТРИБ'ЮШНІ  
ТЕЛ. (044) 530-11-38 WWW.OLFA.UA

# Ефективність запропонованої комплексної етапної персоніфікованої терапії у жінок репродуктивного віку із поєднаною патологією матки – лейоміомою та аденоміозом

М.Б. Запорожченко, А.В. Сидоренко

Одеський національний медичний університет

Поєднану патологію матки діагностують у 87% випадків. Ендометріоз у жінок репродуктивного віку становить 12–50% випадків. Комплексний підхід до призначення персоніфікованих лікувальних заходів шляхом застосування гормональних препаратів та препаратів, дія яких спрямована на нормалізацію метаболічних процесів (вітаміни, макро-, мікроелементи), може сприяти досягненню позитивних результатів. **Мета дослідження:** вивчення ефективності запропонованої комплексної етапної персоніфікованої консервативної терапії у жінок репродуктивного віку із поєднаною патологією матки – лейоміомою та аденоміозом.

**Матеріали та методи.** Проведено порівняння результатів обстеження груп жінок репродуктивного віку із поєднаною патологією матки – лейоміомою та аденоміозом, які отримували традиційну (60 хворих) та запроповану комплексну етапну персоніфіковану (60 хворих) терапію, через 1 рік після лікування.

**Результати.** Запропонована комплексна етапна персоніфікована терапія за частотою клінічних симптомів була достовірно ефективнішою за результатами лікування через 1 рік, ніж стандартна терапія, у 3,0 разу, або на 28,1% ( $p < 0,001$ ); за частотою порушень менструальної функції, екстрагенітальної і генітальної патології – у 2,4 разу, або на 44,7% ( $p < 0,001$ ); за даними лабораторного дослідження – у 4,5 разу, або на 60,3% ( $p < 0,001$ ); за даними інструментального обстеження – у 3,3 разу, або на 36,2% ( $p < 0,001$ ).

**Заключення.** Запропонована комплексна етапна персоніфікована терапія за частотою клінічних проявів поєднаної патології матки (лейоміоми та аденоміозу), екстрагенітальної і генітальної патології, даними лабораторного дослідження та інструментального обстеження була достовірно ефективнішою ( $p < 0,001$ ) за результатами лікування через 1 рік, ніж стандартна терапія, у середньому у 3,3 разу, або на 42,3%.

**Ключові слова:** комплексна етапна персоніфікована консервативна терапія, поєднана патологія матки, лейоміома, аденоміоз.

Поєднана патологія матки – лейоміома та аденоміоз – на сьогодні є однією із актуальних проблем серед гінекологічної патології [4].

Частота зустрічальності поєднаної патології матки становить понад 80% (87,0%) випадків [2]. Ендометріоз діагностують у 12–50% випадків переважно у жінок репродуктивного віку [1].

Лікування лейоміоми та аденоміозу у жінок репродуктивного віку представляє певну проблему у практичній медицині і залежить від локалізації процесу та ступеня тяжкості клінічної картини, вираженості симптомів, віку пацієнтки, репродуктивних планів тощо [5].

Терапія лейоміоми матки включає консервативні, хірургічні, поєднані методи лікування [3].

Лікування аденоміозу полягає у зменшенні менструальної крововтрати, больового синдрому шляхом застосування агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ), комбінованих оральних контрацептивів, інгібіторів простагландин-синтети [7].

Основними завданнями медикаментозної терапії на етапах до та після операції є подолання больового синдрому та кровотеч, збереження якості життя жінки та реалізація її репродуктивної функції [6].

Беручи до уваги той факт, що лейоміома і ендометріоз є гормонозалежними захворюваннями, основою консервативної терапії є гормональні препарати.

Хворі на аденоміоз потребують застосування анальгетиків, спазмолітиків для усунення вираженого больового синдрому, протизапальних засобів, антианемічної терапії, вітамінів, імуномодуляторів, гепатопротекторів [5, 6].

Поєднана патологія – лейоміома матки та аденоміоз – своєю складністю патогенетичних механізмів перебігу захворювань, тяжкістю клінічної симптоматики пояснює постійний пошук науковцями шляхів вдосконалення методів терапії [1, 3, 5].

Комплексний підхід до визначення персоніфікованих лікувальних заходів шляхом застосування гормональних препаратів та препаратів, дія яких спрямована на нормалізацію метаболічних процесів (вітаміни, макро-, мікроелементи), може сприяти досягненню позитивних результатів.

**Мета дослідження:** вивчення ефективності запропонованої комплексної етапної персоніфікованої консервативної терапії у жінок репродуктивного віку із поєднаною патологією матки – лейоміомою та аденоміозом.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено порівняння результатів обстеження груп жінок репродуктивного віку із поєднаною патологією матки (лейоміомою та аденоміозом), які отримували традиційну терапію (60 хворих) і запроповану комплексну етапну персоніфіковану терапію (60 хворих), через 12 міс після основного курсу лікування. Порівняння результатів проводили за показниками частоти клінічних проявів поєднаної патології матки – лейоміоми та аденоміозу, порушень менструальної функції, екстрагенітальної та генітальної патології, даними лабораторного дослідження, інструментального обстеження. Лікувальні заходи проводили згідно з нині діючими наказами МОЗ України.

Запропоновану комплексну етапну персоніфіковану терапію проводили згідно з наказами МОЗ України та розробленими алгоритмами:

1. Алгоритмом профілактики поєднаної патології матки – лейоміоми та аденоміозу – у жінок репродуктивного віку.
2. Алгоритмом диференціальної діагностики клінічного перебігу поєднаної патології матки – лейоміоми та аденоміозу – у жінок репродуктивного віку.

Порівняльна характеристика ефективності проведеної терапії за клінічними симптомами

| Показник                              | Усього, n=120            |      |                             |       |
|---------------------------------------|--------------------------|------|-----------------------------|-------|
|                                       | Традиційна терапія, n=60 |      | Запропонована терапія, n=60 |       |
|                                       | Абс. число               | %    | Абс. число                  | %     |
| Екзоцервіцит з ерозією ШМ (N72)       | 20                       | 33,3 | 6                           | 10,0* |
| Вагініт (N76.1)                       | 30                       | 50,0 | 5                           | 8,3*  |
| Бактеріальний вагіноз                 | 27                       | 45,0 | 7                           | 11,7* |
| Сальпінгофорит (N70.1)                | 15                       | 25,0 | 5                           | 8,3*  |
| Вторинна постгеморагічна анемія (D62) | 21                       | 35,0 | 5                           | 8,3*  |
| Гіперполіменорея (N92–N92.2), n=45    | 24                       | 53,3 | 16                          | 35,6* |
| Дискомфорт унизу живота               | 30                       | 50,0 | 7                           | 11,7* |
| Тазовий біль, тяжкість унизу живота   | 23                       | 38,3 | 9                           | 15,0* |
| Радикулалгічний синдром               | 28                       | 46,7 | 8                           | 13,3* |
| Часте сечовипускання                  | 29                       | 48,3 | 13                          | 21,7* |

Примітка. \* – Статистично вірогідний результат щодо традиційної терапії (p<0,05).

Таблиця 2

Порівняльна характеристика ефективності проведеної терапії за даними порушень менструальної функції, екстрагенітальної та генітальної патології у жінок репродуктивного віку із поєднаною патологією матки – лейоміомою та аденоміозом

| Показник  | Усього, n=120            |      |                             |       |
|---|--------------------------|------|-----------------------------|-------|
|   | Традиційна терапія, n=60 |      | Запропонована терапія, n=60 |       |
|   | Абс. число               | %    | Абс. число                  | %     |
| Тривалість менструації понад 7 днів, n=45                             | 39                       | 86,7 | 19                          | 42,2* |
| Надмірні та часті менструації (N92), n=45                             | 38                       | 84,4 | 18                          | 40,0* |
| Міжменструальні виділення темної крові, n=45                          | 41                       | 91,1 | 21                          | 46,7* |
| Виділення кров'яних згустків за 2–3 дні до та після менструації, n=45 | 38                       | 84,4 | 18                          | 40,0* |
| Больовий синдром за декілька днів до менструації, n=45                | 39                       | 86,7 | 19                          | 42,2* |
| Альгодисменорея (N94), n=45   | 34                       | 75,6 | 14                          | 31,1* |
| Серцево-судинна система (I00-I99)(ВСД, ГХ)                            | 40                       | 66,7 | 20                          | 33,3* |
| Хвороби ТТ (K94)  | 28                       | 46,7 | 17                          | 28,3* |
| Метаболічний синдром  | 7                        | 11,7 | 4                           | 6,7*  |
| Хронічний пієлонефрит (N10–11)  | 12                       | 20,0 | 6                           | 10,0* |
| Хвороби ЩЗ (E00–E07)  | 23                       | 38,3 | 13                          | 21,7* |
| Метрорагії (N92–N92.9), n=45  | 37                       | 82,2 | 17                          | 37,8* |
| Залозиста гіперплазія ендометрія (N85.0), n=45                        | 36                       | 80,0 | 16                          | 35,6* |

Примітка. \* – Статистично вірогідний результат щодо традиційної терапії (p<0,001).

3. Алгоритмом ведення пацієнок репродуктивного віку із поєднаною патологією матки – лейоміомою та аденоміозом – у жінок репродуктивного віку залежно від репродуктивних планів.

Дослідження було виконано відповідно до принципів Хельсинської Декларації. Протокол дослідження був затверджений Локальним етичним комітетом для всіх учасників. На проведення дослідження було отримано інформаційну згоду пацієнтів.

Отримані у ході статистичних досліджень дані опрацьовували методом варіаційної статистики з використанням стандартних пакетів програм «Microsoft Excel 2003» на персональному комп'ютері з обчисленням середньої арифметичної величини (M), середньої похибки середньої арифметичної (m). Різницю між величинами вважали достовірною при p<0,05.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для визначення ефективності лікування було порівняно частоту клінічних проявів поєднаної патології матки (лейоміоми та аденоміозу) через 1 рік після проведеної традиційної та запропонованої комплексної етапної персоналізованої терапії (табл. 1).

Запропонована комплексна етапна персоналізована терапія дозволила знизити частоту екзоцервіциту з ерозією ший-

ки матки (ШМ) (N72) у середньому до 6 (10,0%) випадків, що було у 3,3 разу, або на 23,3%, менше, ніж при традиційному лікуванні (p<0,05).

Комплексна етапна персоналізована терапія вагініту (N76.1) була ефективнішою від традиційної терапії у 6,0 разу, або на 41,7% (p<0,05).

Лікування бактеріального вагінозу за схемою запропонованої етапної персоналізованої терапії було ефективнішим порівняно з традиційним лікуванням у 3,8 разу, або на 33,3% (p<0,05).

Частоту сальпінгофориту (N70.1) після етапної персоналізованої терапії діагностували у 3,0 разу, або на 16,7%, менше порівняно з традиційною терапією (p<0,05).

Запропоноване лікування зменшило кількість ознак вторинної постгеморагічної анемії (D62) до 5 (8,3%) випадків, що було в 1,5 разу, або на 17,7%, менше, ніж при традиційному лікуванні (p<0,05).

Явища гіперполіменореї (N92–N92.2) у неоперованих хворих із поєднаною патологією матки (лейоміомою та аденоміозом) при застосуванні запропонованої терапії діагностовані у 16 (35,6%) хворих, що було в 1,5 разу, або на 17,7%, менше, ніж при традиційному лікуванні (p<0,05).

**Порівняльна характеристика ефективності проведеної терапії за даними лабораторного дослідження у жінок репродуктивного віку із поєднаною патологією матки – лейоміомою та аденоміозом**

| Показник   | Усього, n=120            |      |                             |       |
|--|--------------------------|------|-----------------------------|-------|
|  | Традиційна терапія, n=60 |      | Запропонована терапія, n=60 |       |
|  | Абс. число               | %    | Абс. число                  | %     |
| Лейкоцити (4,0–9,0 Г/л)  | 9                        | 15,0 | 55                          | 91,7* |
| ШОЕ (2,0–15,0 мм/год)  | 7                        | 11,7 | 56                          | 93,3* |
| ЛДГ (135,0–214,0 ОД/л)   | 8                        | 13,3 | 52                          | 86,7* |
| ЛФ (40,0–129,0 ОД/л)   | 9                        | 15,0 | 51                          | 85,0* |
| ІА (0,7–1,4 ум. од.)   | 8                        | 13,3 | 57                          | 95,0* |
| ПІ (90–105%)   | 9                        | 15,0 | 56                          | 93,3* |
| МНВ (0,85–1,2 ум. од.)   | 6                        | 10,0 | 58                          | 96,7* |
| Фібриноген (2–4 г/л)   | 9                        | 15,0 | 56                          | 93,3* |
| Фолієва кислота (3–20 нг/мл)   | 6                        | 10,0 | 33                          | 55,0* |
| Вітамін В <sub>1</sub> (49,0 мкг/л і більше)                             | 9                        | 15,0 | 35                          | 58,3* |
| Вітамін D (20,0–50,0 нг/мл)  | 7                        | 11,7 | 33                          | 55,0* |
| Вітамін Е (5,0–18,0 мкг/л)   | 8                        | 13,3 | 34                          | 56,7* |
| Феритин (13,0–150,0 нг/мл)   | 9                        | 15,0 | 35                          | 58,3* |
| Цинк (кров) (70,0–150 мкг/дл)  | 8                        | 13,3 | 36                          | 60,0* |
| Мідь (кров) (10,7–26,6 мкмоль/л на тлі вживання гормональних препаратів) | 7                        | 11,7 | 33                          | 55,0* |
| Кальцій (кров) (2,1–2,42 ммоль/л)  | 9                        | 15,0 | 36                          | 60,0* |
| Естрадіол (Е2) (фолікулінова фаза – 12,5–166,0 пг/мл)                    | 19                       | 31,7 | 53                          | 88,3* |
| Прогестерон (лютеїнова фаза – 1,7–27,0 нг/мл)                            | 18                       | 30,0 | 54                          | 90,0* |
| ЛГ (2,4–12,6 мМО/мл)   | 17                       | 28,3 | 53                          | 88,3* |
| ФСГ (3,5–12,5 мМО/мл)  | 18                       | 30,0 | 52                          | 86,7* |
| Нормоценоз   | 10                       | 16,7 | 46                          | 76,7* |

Примітка. \* – Статистично вірогідний результат щодо традиційної терапії (p<0,001).

Запропонована комплексна етапна персоналізована терапія зменшила дискомфорт унизу живота у жінок репродуктивного віку із поєднаною патологією матки (лейоміомою та аденоміозом), частота якого становила 7 (11,7%) випадків, що було у 4,3 разу, або на 38,3%, менше, ніж при традиційному лікуванні (p<0,05).

Клінічні симптоми тазового болю, тяжкості унизу живота, які супроводжували перебіг поєднаної патології матки – лейоміомою та аденоміозу у жінок репродуктивного віку, після застосування запропонованої комплексної етапної персоналізованої терапії діагностовано у 9 (15,0%) жінок, що було у 2,6 разу, або на 23,3%, менше, ніж після традиційного лікування (p<0,05).

Після застосування запропонованої комплексної етапної персоналізованої терапії радікулагічний синдром діагностовано у 8 (13,3%) випадках, що було у 3,5 разу, або на 33,4%, менше, ніж після традиційного лікування (p<0,05).

Одним із симптомів клінічного перебігу поєднаної патології матки (лейоміомою та аденоміозу) у жінок репродуктивного віку є часте сечовипускання. Його після застосування запропонованої комплексної етапної персоналізованої терапії виявлено у 13 (21,7%) хворих, що було у 2,2 разу, або на 26,6%, менше, ніж після традиційного лікування (p<0,05).

Порівняльна характеристика ефективності лікування за даними порушень менструальної функції, екстрагенітальної та генітальної патології при поєднаній патології матки (лейоміомі та аденоміозі) у жінок репродуктивного віку через 1 рік після проведеної традиційної та запропонованої комплексної етапної персоналізованої терапії представлена у табл. 2.

Запропонована комплексна етапна персоналізована терапія дозволила знизити частоту тривалості менструації понад 7 днів до 19 (42,2%) випадків, що було у 2,1 разу, або на 44,5%, менше, ніж після традиційного лікування (p<0,001).

Комплексна етапна персоналізована терапія надмірних та частих менструацій (N 92) була ефективнішою від традиційної терапії у 2,1 разу, або на 44,4% (p<0,001).

Лікування ознак міжменструальних виділень темної крові за схемою запропонованої етапної персоналізованої терапії було ефективнішим порівняно з традиційним лікуванням у 2,0 разу, або на 44,4% (p<0,001).

Виділення кров'яних згустків за 2–3 дні до та після менструації за результатами етапної персоналізованої терапії діагностували у 2,1 разу, або на 44,4%, менше порівняно з традиційною терапією (p<0,001).

Запропоноване лікування знизило інтенсивність больового синдрому за декілька днів до менструації до 19 (42,2%) спостережень, що було у 2,1 разу, або на 44,5%, менше, ніж після традиційного лікування (p<0,001).

Явища альгодисменореї (N94) у неоперованих хворих із поєднаною патологією матки – лейоміомою та аденоміозом після застосування запропонованої терапії діагностовані у 14 (31,1%) хворих, що було у 2,4 разу, або на 44,5%, менше, ніж після традиційного лікування (p<0,001).

Завдяки запропонованій комплексній етапній персоналізованій терапії зменшилися ознаки захворювань серцево-судинної системи (I00-I99) у пацієток репродуктивного віку із поєднаною патологією матки – лейоміомою та аденоміозом до 20 (33,3%) випадків, що було у 2,0 разу, або на 33,4%, менше, ніж після традиційного лікування (p<0,001).

Клінічні прояви хвороб травного тракту (ТТ) (K94), які супроводжували перебіг поєднаної патології матки – лейоміомою та аденоміозу – у жінок репродуктивного віку, після застосування запропонованої комплексної етапної персоналізованої терапії діагностовано у 17 (28,3%) випадках, що було у 1,7 разу, або на 18,4%, менше, ніж після традиційного лікування (p<0,001).

**Порівняльна характеристика ефективності проведеної терапії за даними інструментального обстеження жінок репродуктивного віку із поєднаною патологією матки – лейоміомою та аденоміозом**

| Показник  | Усього, n=90             |      |                             |        |
|---|--------------------------|------|-----------------------------|--------|
|   | Традиційна терапія, n=45 |      | Запропонована терапія, n=45 |        |
|   | Абс. число               | %    | Абс. число                  | %      |
| Передньозадній розмір матки (більше 4 мм)   | 23                       | 51,1 | 8                           | 17,8*  |
| Потовщення маткової сполучної зони (більше 12 мм)   | 22                       | 48,9 | 9                           | 20,0*  |
| Наявність множинних кістозних утворень у стінці матки   | 24                       | 53,3 | 10                          | 22,2** |
| Швидкість кровотоку в а. uterina у зоні ураження матки аденоміозом і лейоміомою (44,2±3,1 см/с) | 20                       | 44,4 | 8                           | 17,8** |
| Індекс резистентності в а. uterina (1,0±0,02)   | 25                       | 55,6 | 6                           | 13,3*  |
| Товщина перехідної зони >12 мм, n=18  | 10                       | 55,6 | 4                           | 8,9*   |
| Дрібноточкові гіперінтенсивні включення у міометрії, n=18                                       | 10                       | 55,6 | 5                           | 11,1*  |

Примітки. \* – p<0,001; \*\* – p<0,05.

Після застосування запропонованої комплексної етапної персоналізованої терапії метаболічний синдром діагностовано у 4 (6,7%) випадках, що було в 1,7 разу, або на 5,0%, менше, ніж після традиційного лікування (p<0,001).

Хронічний пієлонефрит (N10–11) як супутня патологія при поєднаній патології матки (лейоміома та аденоміоз) у жінок репродуктивного віку після застосування запропонованої комплексної етапної персоналізованої терапії виявлено у 6 (10,0%) хворих, що було у 2,0 разу, або на 10,0%, менше, ніж після традиційного лікування (p<0,001).

Хвороби щитоподібної залози (ЩЗ) (E00–E07), які супроводжуються ознаками гіпо-, гіпертиреозу, після застосування запропонованої терапії діагностовано у 13 (21,7%) випадках, що в 1,8 разу, або на 16,6%, менше, ніж після застосування традиційної терапії (p<0,001).

Метрорагії (N92–N92.9), які супроводжують поєднану патологію матки (лейоміома та аденоміоз), після застосування комплексної етапної персоналізованої терапії через 1 рік визначали у 17 (37,8%) хворих, що було у 2,2 разу, або на 44,4%, менше порівняно з традиційною терапією.

Залозисту гіперплазію ендометрія (N85.0) через 1 рік після застосування запропонованої терапії визначали у 16 (35,6%) випадках, у 2,3 разу, або на 44,4%, менше, ніж після застосування загальноприйнятого лікування (p<0,001).

Ефективність лікування поєднаної патології матки (лейоміома та аденоміоз) у жінок репродуктивного віку через 1 рік після проведеної традиційної та запропонованої комплексної етапної персоналізованої терапії за даними лабораторного дослідження представлена у табл. 3.

Запропонована комплексна етапна персоналізована терапія дозволила нормалізувати кількість лейкоцитів у 55 (91,7%) випадках, що було у 6,1 разу, або на 76,7%, більше, ніж після традиційного лікування (p<0,001).

Комплексна етапна персоналізована терапія нормалізувала ШОЕ у 56 (93,3%) випадках, що було у 8,0 разу, або на 81,6%, більше, ніж після традиційної терапії.

Лікування поєднаної патології матки (лейоміома та аденоміоз) за схемою запропонованої етапної персоналізованої терапії дозволило нормалізувати активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) та лужної фосфатази (ЛФ) у 52 (86,7%) та 51 (85,0%) випадках відповідно, що було у 6,5 та 5,7 разу, або на 73,3% та 70,0% відповідно, ефективнішим порівняно з традиційним лікуванням (p<0,001).

Нормалізацію індексу агрегації тромбоцитів (ІА) та протромбінового індексу (ПІ) після етапної персоналізованої терапії діагностували у 7,1 та 6,2 разу, або на 81,7% та 78,3% відповідно, більше порівняно із застосуванням традиційної терапії (p<0,001).

Після запропонованого лікування Міжнародне нормалізоване відношення (МНО) та рівень фібриногену дійшли норми у 96,7% та 93,3% випадків відповідно, що було у 9,7 та 6,2 разу, або на 86,7% та 78,3%, більше, ніж після традиційного лікування (p<0,001).

У нормі показники вмісту фолієвої кислоти та вітаміну В<sub>12</sub> після застосування запропонованої терапії діагностовані у 33 (55,0%) та 35 (58,3%) хворих відповідно, що було у 5,5 та 3,9 разу, або на 45,0% та 43,3%, більше, ніж після традиційного лікування (p<0,001).

Запропонована комплексна етапна персоналізована терапія підвищила частоту виявлення референтних величин вмісту вітаміну D і E у хворих із поєднаною патологією матки (лейоміома та аденоміозом) у жінок репродуктивного віку до 33 (55,0%) та 34 (56,7%) випадків відповідно, що було у 4,7 та 4,3 разу більше, ніж після традиційного лікування (p<0,001).

Рівень феритину у жінок репродуктивного віку із поєднаною патологією матки (лейоміома та аденоміозом) після застосування запропонованої комплексної етапної персоналізованої терапії у межах референтних величин діагностовано у 35 (58,3%) жінок, що було у 3,9 разу, або на 43,3%, більше, ніж після традиційного лікування (p<0,001).

Нормалізацію обміну цинку, міді, кальцію після застосування запропонованої комплексної етапної персоналізованої терапії діагностовано у 36 (60,0%), 33 (55,0%), 36 (60,0%) випадках відповідно, що було у 4,5; 4,7; 4,0 разу, або на 46,7%, 43,3%, 45,5% відповідно, більше, ніж після традиційного лікування (p<0,001).

Рівні естрадіолу (E2) у фолікулінову фазу менструального циклу (МЦ) та прогестерону у лютеїнову фазу МЦ при поєднаній патології матки (лейоміома та аденоміоз) у жінок репродуктивного віку після застосування запропонованої комплексної етапної персоналізованої терапії нормалізувалися у 53 (88,3%) та 54 (90,0%) хворих, що було у 2,8 та 3,0 разу, або на 56,6% та 60,0% відповідно, більше, ніж після традиційного лікування (p<0,001).

Після застосування запропонованої терапії нормальні рівні лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулостимулювального гормону (ФСГ) виявлено у 53 (88,3%) та 86,7% випадків, що у 3,1 та 2,9 разу, або на 60,0 та 56,7%, більше, ніж після застосування традиційної терапії (p<0,001).

Біоценоз піхви «нормоценоз» після застосування комплексної етапної персоналізованої терапії через 1 рік спостереження визначали у 46 (76,8%) хворих, що було у 4,6 разу, або на 60,0%, більше порівняно з традиційною терапією (p<0,001).

Ефективність лікування за даними інструментального дослідження поєднаної патології матки (лейоміома та аденоміоз) у жінок репродуктивного віку через 1 рік після проведеної традиційної та запропонованої комплексної етапної персоналізованої терапії представлена у табл. 4.

За даними УЗ-дослідження, через 1 рік після застосування запропонованої комплексної етапної персоналізованої терапії передньозадній розмір матки більше 4 мм визначали у 8 (17,8%) випадках, що було у 2,9 разу, або на 33,3%, краще порівняно з традиційною терапією ( $p < 0,001$ ).

Потовщення маткової сполучної зони (більше 12 мм) діагностували у 9 (20,0%) випадках, що у 2,4 разу, або на 28,9%, краще від показників, які одержані після традиційної терапії ( $p < 0,001$ ).

Частота наявності множинних кістозних утворень у стінці матки становила 10 (22,2%) випадків, що у 2,4 разу, або на 31,1%, нижче порівняно з традиційною терапією ( $p < 0,05$ ).

Швидкість кровотоку в а. uterina у зоні ураження матки аденоміозом і лейоміомою  $44,2 \pm 3,1$  см/с та IP  $1,0 \pm 0,02$  діагностували у 8 (17,8%) та 6 (13,3%) випадках відповідно, що було у 2,5 та 4,2 разу, або 26,6% та 42,3%, менше, ніж після застосування традиційної терапії ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ).

За результатами магнітно-резонансної томографії частота виявлення товщини перехідної зони  $> 12$  мм та частота

виявлення дрібноточкових гіперінтенсивних включень після комплексної етапної персоналізованої терапії через 1 рік становила 4 (8,9%) та 5 (11,1%) випадків відповідно, що було у 6,2 разу та 5,0 разу, або на 46,7% та 44,5%, менше порівняно з традиційною терапією ( $p < 0,001$ ).

## ВИСНОВКИ

Отже, запропонована комплексна етапна персоналізована терапія за частотою клінічних проявів поєднаної патології матки – лейоміоми та аденоміозу, порушень менструальної функції, екстрагенітальної та генітальної патології за даними лабораторного дослідження та інструментального обстеження була достовірно ефективнішою ( $p < 0,001$ ) за результатами лікування через 1 рік, ніж стандартна терапія, у середньому у 3,3 разу, або на 42,3%.

**Перспективи подальших досліджень.** Визначення клінічних особливостей перебігу поєднаної патології матки – лейоміоми та аденоміозу.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### Эффективность предложенной комплексной этапной персонализированной терапии у женщин репродуктивного возраста с сочетанной патологией матки – лейомиомой и аденомиозом М.Б. Запорожченко, А.В. Сидоренко

Сочетанную патологию матки диагностируют в 87% случаев. Эндометриоз у женщин репродуктивного возраста составляет 12–50% наблюдений. Комплексный подход к назначению персонализированных лечебных мероприятий путем применения гормональных препаратов и препаратов, направленных на нормализацию метаболических процессов (витамины, макро-, микроэлементы), может способствовать достижению положительных результатов.

**Цель исследования:** изучение эффективности предложенной комплексной этапной персонализированной консервативной терапии у женщин репродуктивного возраста с сочетанной патологией матки – лейомиомой и аденомиозом.

**Материалы и методы.** Проведено сравнение результатов обследования групп женщин репродуктивного возраста с сочетанной патологией матки – лейомиомой и аденомиозом между группами, которые принимали традиционную (60 больных) и предложенную комплексную этапную персонализированную (60 больных) терапию, через 1 год после лечения.

**Результаты.** Предложенная комплексная этапная персонализированная терапия по частоте клинических симптомов была более эффективной по результатам лечения через 1 год, чем стандартная терапия, в 3,0 раза, или на 28,1% ( $p < 0,001$ ); по частоте нарушений менструальной функции, экстрагенитальной и генитальной патологии – в 2,4 раза, или на 44,7% ( $p < 0,001$ ); по данным лабораторного исследования – в 4,5 раза, или на 60,3% ( $p < 0,001$ ); по данным инструментального обследования – в 3,3 раза, или на 36,2% ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Предложенная комплексная этапная персонализированная терапия по частоте клинических проявлений сочетанной патологии матки (лейомиоми и аденомиоза), нарушений менструальной функции, экстрагенитальной и генитальной патологии, данным лабораторного исследования и инструментального обследования была достоверно эффективнее ( $p < 0,001$ ) по результатам лечения через 1 год, чем стандартная терапия, в среднем в 3,3 раза, или на 42,3%.

**Ключевые слова:** комплексная этапная персонализированная консервативная терапия, сочетанная патология матки, лейомиома, аденомиоз.

### Effectiveness of the proposed complex, step-by-step personalized conservative therapy in women of reproductive age in patients with combined uterine pathology – leiomyoma and adenomyosis M.B. Zaporozhchenko, A.V. Sidorenko

Combined pathology of the uterus occurs in 87% of cases. Endometriosis in women of reproductive age is 12 to 50% of cases. An integrated approach to the appointment of personalized / induced therapeutic measures through the use of hormonal and drugs aimed at normalizing metabolic processes (vitamins, macro-, microelements) can contribute to the achievement of positive results.

**The objective:** is to investigate the effectiveness of the proposed complex, step-by-step personalized conservative therapy in women of reproductive age in patients with combined uterine pathology leiomyoma and adenomyosis.

**Materials and methods.** A comparison was made of the results of examination of women of reproductive age, patients with combined uterine pathology, leiomyoma and adenomyosis between the groups with traditional therapy (60 patients) and the proposed comprehensive, step-by-step personalized therapy (60 patients).

Results. The proposed complex step-by-step personalized therapy in terms of the frequency of clinical symptoms was more effective according to the results of treatment after 1 year in relation to the standard therapy by 3.0 times, or by 28.1% ( $p < 0.001$ ); according to the frequency of menstrual dysfunction, extragenital and genital pathology – by 2.4 times, or 44.7% ( $p < 0.001$ ); according to laboratory data – by 4.5 times, or by 60.3% ( $p < 0.001$ ); according to the instrumental examination – by 3.3 times, or 36.2% ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** The proposed complex step-by-step personalized therapy in terms of the frequency of clinical manifestations of combined uterine pathology with leiomyoma and adenomyosis, menstrual dysfunction, extragenital and genital pathology, laboratory data, and instrumental examination was significantly more effective ( $p < 0.001$ ) after 1 year of treatment compared to standard therapy, an average of 3.3 times, or 42.3%.

**Key words:** complex, staged personalized conservative therapy, combined uterine pathology, leiomyoma, adenomyosis.

## Сведения об авторах

**Запорожченко Марина Борисовна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, Одесский областной клинический медицинский центр, 65082, г. Одесса, ул. Ольгиевская, 4; тел.: (067) 483-96-95. E-mail: maremarina99@gmail.com

ORCID 0000-0003-1450-9708

**Сидоренко Алла Владимировна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, Одесский областной клинический медицинский центр, 65082, г. Одесса, ул. Ольгиевская, 4; тел.: (095) 366-26-93. E-mail: duchkaalla@ukr.net

ORCID 0000-0002-4673-2819



СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамян Л.В. Генитальный эндометриоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. Методическое пособие для врачей / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева. – М., 2011. – 34 с.
2. Аничков Н.М. Сочетание аденомиоза и лейомиомы матки / Н.М. Аничков, В.А. Печеникова // Архив патологии. – 2005. – Т. 67, № 3. – С. 31–34.
3. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика: монография / [Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л. и др]. – М.: Медпрактика-М, 2011. – 468 с.
4. Карасева Н.В. Новые аспекты патогенетически обоснованной терапии больных с сочетанием миомы матки и аденомиоза. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Н.В. Карасева. – М., 2008. – 22 с.
5. Сидорова И.С. Клинико-патогенетические варианты развития аденомиоза, перспективы целевой терапии / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Е.А. Коган // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – № 4. – С. 38–42.
6. Эффективность циклической микронутриентной терапии при нарушениях менструальной функции и становлении менархе / О.А. Лиманова, Л.Э. Федотова, Е.Ю. Лисицына [и др.] // Гинекология. – 2012. – № 4. – С. 72–79.
7. Daguati R. Progestogens and estroprogestins in the treatment of pelvic pain associated with endometriosis / R. Daguati, E. Somigliana, P. Viganò, P. Vercellini // Minerva Ginecol. – 2006. – Vol. 58, N 6. – P. 499–510.

Статья поступила в редакцию 19.12.2018

## 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 заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password2 (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», «Quarterly 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.

# Патогенетичні підходи до профілактики перитонеальних тазових спайок

А.А. Суханова, Н.Я. Ратушняк, О.О. Сорокіна

Український державний інститут репродуктології

Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті висвітлено сучасний погляд на процес утворення, лікування та профілактики перитонеальних тазових спайок. Відомо, що спайкова хвороба збільшує ризик виникнення кишкової непрохідності, безплідності, хронічного тазового болю та хірургічних ускладнень, тому метою даного дослідження є створення алгоритму профілактики виникнення спайкової хвороби у пацієнток у ранній післяопераційний період.

**Ключові слова:** тазові спайки, гінекологія, хірургія, лапаротомія, лапароскопія.

Спайкова хвороба малого таза – проблема оперативної гінекології, яка відома лікарям з часів Гіппократа. Перші описи спайкового процесу датуються XVI століттям (Vesarius A De Corporis Humani Fabrica In., 1543). Згадування спайкової хвороби у документальних матеріалах починається з публікації Hunter (1793).

Проблема спайкової хвороби до сьогодні є актуальною. Згідно з класифікацією ВООЗ, яка прийнята в 1990 році в Женеві Всесвітньою Асамблеєю Охорони Здоров'я (Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду), тазові спайки у жінок виділені в окремий розділ.

Основними чинниками, які зумовлюють утворення спайок у малому тазі є операції на органах черевної порожнини та малого таза (лапаротомія, лапароскопія), запальні захворювання придатків матки та зовнішній генітальний ендометріоз.

За даними дослідження SURGERY AND CLINICAL ADHESIONS RESEARCH у Швейцарії: у 30% пацієнтів, що перенесли операції на органах черевної порожнини та малого таза, протягом 10 років з'являються клінічні прояви спайок, з них протягом першого року госпіталізують 20% пацієнтів, серед яких 4,5% – щодо тонкокишкової непрохідності. Найбільш часто спайки, що потребують госпіталізації, виникають після оперативних втручань в абдомінальній хірургії та гінекології.

Невирішеними залишаються питання патогенезу, профілактики та лікування спайкового процесу. Відомо, що пусковими механізмами в утворенні спайок є такі фактори:

- механічний – травмування очеревини під час розсічення, захоплення інструментами, промокання та протирання сухими марлевими серветками, висічення ділянок очеревини під час хірургічного втручання;
- фізичний – висушування очеревини повітрям, дія високої температури (опіки) при застосуванні під час операції електронажа, лазерного випромінювання, гарячих розчинів;
- інфекційний – проникнення інфекції у черевну порожнину ендогенним (запальний процес органа черевної порожнини з розвитком місцевого і загального запалення очеревини) та екзогенним (при пораненні, перфорації порожнистого органа) шляхами;
- імплантаційний – асептичне запалення очеревини внаслідок залишення у черевній порожнині тампонів, дренажних трубок, шовного матеріалу, який не розсмоктується або довго розсмоктується, шматочків марлі, тальку з рукавичок, крововиливів і гематом очеревини;

- хімічний – потрапляння під час операції у черевну порожнину речовин, які зумовлюють хімічний опік та асептичне запалення очеревини (йод, спирт, концентровані розчини антибіотиків тощо).

Формування спайок – це порушення балансу між ангіогенними, фібриногенними та фібринолітичними факторами.

Незважаючи на різноманітність причин, які зумовлюють спайковий процес у малому тазі, основні пошуки спрямовані на вивчення етіології та профілактики саме післяопераційних тазових спайок.

За результатами експериментальних досліджень, при пошкодженні очеревини можна виділити 5 фаз адгезіогенезу:

1. Реактивна фаза (перші 12 год) клінічно та морфологічно проявляється ознаками шоку, визначається пошкодження очеревини.
2. Фаза ексудації (1–3-я доба). Процеси ексудації переважають над іншими процесами запалення. Підвищується проникність судинного русла, що зумовлює вихід у вільну черевну порожнину перитонеальних малодиференційованих поліпотентних клітин, клітин запалення і рідкої частини крові, яка містить фібриноген.
3. Фаза адгезії (3-я доба). Випадіння фібрину на пошкоджених поверхнях, їхнє склеювання. Поліпотентні клітини очеревинного ексудату диференціюються у фібробласти, які продукують колаген.
4. Фаза молодих зрощень (7–14-а доба). Утворюються пухкі спайки, які містять недостатню кількість колагену. У спайках відбувається новоутворення судин і міграція гладком'язових клітин.

Підвищена схильність до розвитку спайок у черевній порожнині пов'язана з конституційними особливостями організму.

Лікування спайкової хвороби здійснюють консервативним або оперативним методами. Показаннями до операції є гострий напад спайкової непрохідності кишечника, рецидивуючий перебіг спайкової хвороби. У гінекології основним хірургічним методом лікування спайкової хвороби є лапароскопічний адгезіолізис.

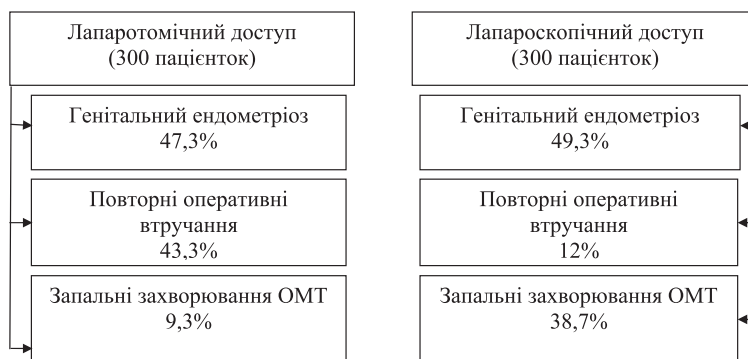
На сьогодні запропоновано багато технічних прийомів і препаратів, які попереджують утворення післяопераційних спайок. Основні підходи щодо профілактики спайкової хвороби полягають у:

- своєчасному оперативному втручанні;
- промиванні черевної порожнини;
- антибіотикотерапії;
- вживанні антикоагулянтів;
- стимуляції моторики кишечника;
- використанні протеолітичних та фібринолітичних ферментів;
- оснащенні інсуфлятора кондиціонером.

**Мета дослідження:** профілактика утворення спайок у хворих у післяопераційний період.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано на базі КМЦРПМ з січня 2017 року до червня 2018 року.



Мал. 1. Розподілення хворих зі спайковою хворобою залежно від виду та показань до оперативного втручання

Дослідження проводили у два етапи.

На першому етапі був проведений ретроспективний аналіз амбулаторних карт 1500 пацієнток віком від 20 до 65 років, яким виконували оперативне лікування гінекологічних захворювань лапаротомічним та лапароскопічним оперативними доступами.

Серед пацієнток, у яких був інтраопераційно виявлений спайковий процес органів малого таза (ОМТ), проаналізовано клініко-анамнестичні дані. Особливу увагу звертали на наявність генітального ендометріозу, повторні оперативні втручання та хронічний запальний процес.

На другому етапі пацієнток розподілили на дві групи: I група (основна) та II група (контрольна).

До I групи (основної) були включені 86 пацієнток у післяопераційний період, які отримували стандартну схему лікування та препарати Тіотриазоліну по 1 супозиторію ректально з 1-го дня після операції протягом 14 днів (кінець фази молодих зрощень у процесі утворення спайок).

До II групи (контрольної) були включені 73 пацієнтки у післяопераційний період, які отримували стандартну схему лікування.

Протизапальний ефект, як результат інгібування перекисного окислення ліпідів в травмованих тканинах, дозволяє посилити дію НПВС та швидше позбутися болювого синдрому.

Таке скорочення періоду запалення, значним чином відбувається за рахунок зменшення тривалості фази альтерації, першого етапу запалення, яким, головним чином, і обумовлюється подальші наслідки процесу.

Також привертають увагу м'які фібринолітичні властивості тіотриазоліну, котрі найкраще реалізуються в умовах оксидантного стресу пошкоджених втручанням тканин за рахунок зусиль компенсаторної активації анаеробного гліколізу і активації процесів окиснення в циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинного фонду АТФ.

**Тіотриазолін, особливо в умовах ішемічної патології, проявляє помірну фібринолітичну активність та сприяє підвищенню активності фібринолізу. При цьому, прямого фібринолітичного впливу, препарат не чинить, основний ефект реалізується завдяки вираженій антиоксидантній дії, а саме – зниженню рівня мітохондріальних форм кисню (АФК) та модуляцією експресії тканинного плазміногену. Таким чином, тіотриазолін проявляє помірні фібринолітичні властивості саме при настанні патологічних явищ, на фоні активації оксидативного стресу. На відміну від класичних фібринолітиків та антикоагулянтів, тіотриазолін не здатен спричинити кровотечу або антиген-обумовлений тромбоз. Повну безпеку тіотриазоліну стосовно гемостазу, підтверджено численними клінічними дослідженнями у вітчизняних та закордонних закладах. У жодному з них не було зареєстровано випадків поісляопераційної кровотечі або настання некомпетентності швів.**

Цим тіотриазолін фундаментально відрізняється від препаратів протеолітичних ферментів (стрептокіназа,

стрептодорназа), котрі розчиняють будь-які відкладення фібрину і тому, через ризик кровотечі із залучення до операції ділянок тіла, не можуть застосовуватися першими днями. Натомість, призначення Далмаксину з першої доби після операції, мінімізує прояви найбільш важливих у розвитку спайок фаз: реактивної та ексудативної.

Під впливом тіотриазоліну, руйнується основний чинник запалення, а саме – перехід клітинного обміну в умовах ішемії до альтернативного, анаеробного механізму. За дефіциту активного кисню, в клітинах накопичуються продукти анаеробного гліколізу (лактат) та зміщується рН у бік закислення. Як наслідок, підвищується проникність клітинних мембран, що може призвести до руйнування клітини.

Протиішемічна та протизапальна дії Тіотриазоліну полягають в збереженні та збільшенні внутрішньоклітинних запасів АТФ. Як наслідок, метаболізм повертається до продуктивного аеробного механізму, нормалізується рН. А вже за рахунок цього, значно зменшується масивність пропотівання фібриногену та поліпотентних клітин до черевної порожнини, значить зникає саме підґрунтя для утворення спайок очеревини та розвитку спайкової хвороби надалі.

Таким чином, Тіотриазолін зменшує ризик метаболічного ацидозу, нормалізує рН та забезпечує зниження експресії ключових факторів розвитку спайкового процесу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі дослідження було виявлено, що із 1500 пацієнток у 1230 (82%) наявна спайкова хвороба, відповідно у 270 (18%) пацієнток спайковий процес був відсутній.

Пацієнтки, у яких була виявлена спайкова хвороба (600 осіб), були розподілені на дві групи залежно від виду оперативного втручання. Метою цього аналізу було виявлення основних етіологічних факторів розвитку спайкового процесу ОМТ та визначення впливу виду оперативного втручання (малюнок).

Згідно з отриманими даними, генітальний ендометріоз – це основний етіологічний фактор спайкового процесу ОМТ у 47,3% при лапаротомічному виді втручання та у 49,3% – при лапароскопічному. Кількість повторних оперативних втручань в анамнезі переважає у групі пацієнток з лапаротомічним доступом – 43,3%, при лапароскопії повторні втручання були у 12%. Але, враховуючи дані багатьох досліджень, зроблений висновок, що лапароскопічна хірургія незначно знижує поширеність та ступінь залучення кішечнику у спайковий процес. Можливо, знижує поширеність спайок безпосередньо у зоні оперативного втручання та не приводить до профілактики спайок, оскільки не зменшує спайкоутворення у контексті патогенезу цього процесу. Отже, лапароскопічна хірургія практично не знижує частоти поширеності спайкового процесу.

Результаты лечения больных I и II групп у послеоперационный период

| Показник   | I группа, n=86 | II группа, n=73 | p     |
|--|----------------|-----------------|-------|
| Период гиперемии, дней                                     | 0,91±0,22      | 2,71±0,57       | 0,008 |
| Кількість пацієнтів з гіпертермією більше 3 днів, n (%)    | 6 (6,9)        | 14 (19,2)       | 0,047 |
| Середній час перебування у стаціонарі після операції, днів | 2,2±1,1        | 3,3±0,7         | 0,002 |

Запальні захворювання ОМТ в анамнезі переважають у групі з лапароскопічним доступом – 38,7%, при лапаротомії – 9,3%.

На другому етапі дослідження визначали перебіг післяопераційного періоду у пацієнок, які були розподілені на дві групи. До I групи (основної) увійшли 86 жінок, що отримували стандартну схему лікування, яка передбачала використання антибактеріальної, протизапальної, знеболювальної та симптоматичної терапії і тіотриазолін (Далмаксін) по 1 супозиторію ректально 1 раз на добу протягом 14 днів до закінчення фази молодих зрощень. До II групи (контрольної) увійшли 73 жінки, яким була призначена стандартна схема лікування у післяопераційний період.

Згідно з отриманими результатами, що відображені у таблиці, період гіперемії у II групі тривав у 2 рази більше часу, ніж у I групі. Також II група переважає за кількістю пацієнтів з гіпертермією більше 3 днів – 14 (19,2%) порівняно з I групою – 6 (6,9%) пацієнок. За часом перебування в стаціонарі переважає II група (контрольна) – 3,3%, що отримувала стандартну схему лікування у післяопераційний період порівняно з I групою (основною) – 2,2%.

Перебіг раннього післяопераційного періоду оцінювали за вираженістю больового синдрому за десятибальною шкалою, наявністю ускладнень.

**Патогенетические подходы к профилактике перитонеальных тазовых спаек**

**А.А. Суханова, Н.Я. Ратушняк, О.А. Сорокина**

В статье освещен современный взгляд на процесс образования, лечения и профилактики перитонеальных тазовых спаек. Известно, что спаечная болезнь увеличивает риск возникновения кишечной непроходимости, бесплодия, хронической тазовой боли и хирургических осложнений, поэтому целью данного исследования является создание алгоритма профилактики возникновения спаечной болезни у пациенток в ранний послеоперационный период.

**Ключевые слова:** тазовые спайки, гинекология, хирургия, лапаротомия, лапароскопия.

Оперовані пацієнтки з I групи (основної) оцінювали післяопераційний больовий синдром у середньому у 3,1 бали (p=0,00), з II групи (контрольної) – у 3,4 бали (p=0,06).

Для знеболювання використовували синтетичні опіоїдні анальгетики та нестероїдні протизапальні засоби, які вводили внутрішньом'язово.

Оперованим з II групи знадобилась більша кількість ін'єкцій препаратів обох груп у розрахунку на одну хвору (5±3 і 6±1, 9±5 і 14±4 відповідно). Різниця була статистично достовірною (p=0,009 та p=0,006).

**ВИСНОВКИ**

Спайкова хвороба чинить негативний вплив на стан здоров'я хворих, збільшуючи ризик виникнення кишкової непрохідності, безплідності, хронічного тазового болю та хірургічних ускладнень, пов'язаних з інтраопераційним травмуванням внутрішніх органів.

Необхідно своєчасно виділити серед пацієнтів групу ризику з розвитку спайкового процесу у післяопераційний період.

Ранній початок профілактики спайкового процесу із застосуванням тіотриазоліну (Далмаксину) у доповнення до стандартної схеми лікування етіопатогенетично обґрунтовано, покращує перебіг післяопераційного періоду та попереджає розвиток спайкового процесу.

**Pathogenetic approaches to the prevention of peritoneal pelvic adhesions**

**A.A. Sukhanova, N.Ya. Ratushnyak, O.O. Sorokina**

The article highlights the modern view on the process of education, treatment and prevention of peritoneal pelvic adhesions. It is known that adhesive disease increases the risk of intestinal obstruction, infertility, chronic pelvic pain and surgical complications, therefore the purpose of this study is to create an algorithm for preventing the occurrence of adhesive disease in patients in the early postoperative period.

**Key words:** pelvic adhesions, gynecology, surgery, laparotomy, laparoscopy.

**Сведения об авторах**

**Суханова Аурика Альбертовна** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Украинского государственного института репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. E-mail: a.sukhanova@gmail.com

**Ратушняк Наталья Ярославовна** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Украинского государственного института репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5

**Сорокина Оксана Александровна** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Украинского государственного института репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Аюшинова Н.И., Лелехова С.А., Шурыгина И.А. и др. Способ моделирования спаечного процесса в брюшной полости // Патент на изобретение RUS 2467401 27.07.2011.  
 2. Бебуришвили А.Г., Воробьев А.А., Михин И.В. и др. Спаечная болезнь брюшной полости // Эндоскопическая хирургия. – 2003. – № 1. – С. 51–62.  
 3. Беженарь В.Ф., Байлюк Е.Н., Цыпурдеева А.А. Клиническое значение противоспаечных барьеров в профилактике образования спаек у гинекологических больных // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII. – Вып. 5:МЗ.  
 4. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики // Проблемы репродукции. – 2009. – № 3. – С. 36–44.  
 5. Верхулецкий И.Е., Верхулецкий Е.И. Аспекты морфологии и классификации спаечного процесса органов брюшной полости // Украинский журнал хирургии. – 2009. – № 3. – С. 30–33.  
 6. Кулаков В.И., Адамьян Л.В., Мынбаев О.А. Послеоперационные

ТІОТРИАЗОЛІН ВХОДИТЬ ДО ПЕРЕЛІКУ ЖИТТЕВО ВАЖЛИВИХ ПРЕПАРАТІВ

ТІОТРИАЗОЛІН 200 МГ

# Далмаксін

СУПОЗИТОРІЇ ДЛЯ ВАГІНАЛЬНОГО І РЕКТАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ



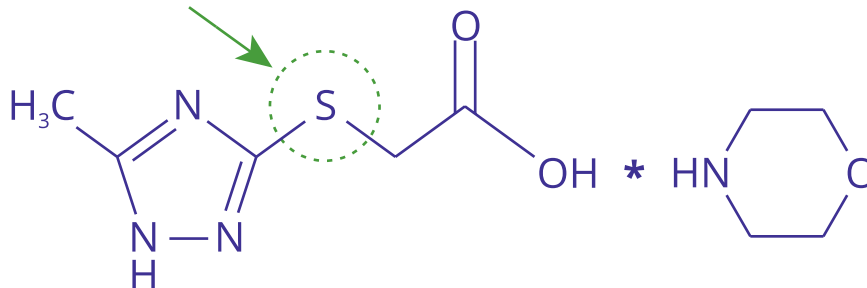
ЗА ЕФЕКТИВНІСТЮ  
РЕКТАЛЬНА ФОРМА ТІОТРИАЗОЛІНУ  
НЕ ПОСТУПАЄТЬСЯ ІН'ЄКЦІЙНІЙ \*

Тіотриазолін - перший  
в історії України  
оригінальний  
лікарський  
препарат



Лікарський засіб,  
реєстраційне свідоцтво  
№UA/7595/01/01 від 08.11.2017

Тіольна група пов'язує  
активні форми кисню і вільних радикалів,  
а також забезпечує функціональну  
стабільність тіол-дисульфідної  
системи клітини



**НОВИЙ РІВЕНЬ БЕЗПЕКИ**  
**ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ І ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ**

\* РЕПАРАТИВНІ ТА НЕФРОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ТІОТРИАЗОЛІНУ ТА ЙОГО НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ. Піняжко Олег Романович. Автореферат дисертації на здобуття вченого ступеня доктора медичних наук. УДК:615.015.4:(615.254+615.276.4).001.6

- спайки (этиология, патогенез и профилактика). – М: Медицина, 1998. – 528 с.
7. Матвеев Н.Л., Арутюнян Д.Ю. Внутривертебральные спайки – недооцениваемая проблема (обзор литературы) // Эндоскопическая хирургия. – 2007. – Т. 13, № 5. – С. 60–69.
8. Попов А.А., Мананникова Т.Н., Шагинян Г.Г. Спаечная болезнь как проблема репродукции и методы ее профилактики // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 4. – С. 41–45.
9. Серов В.В. Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – 219 с.
10. Хусаинова В.Х., Федорова Т.А., Волков Н.И. Диагностика, лечение и профилактика спаечного процесса в малом тазу у женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия // Гинекология. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 117–122.
11. Чекмазов И.А. Спаечная болезнь органов брюшной полости (патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика): Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.47 / Чекмазов И.А. [Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии]. – М., 2004. – 195 с.
12. Мамчур В.И. Два препарата, один организм – механизмы взаимодействия при коморбидной патологии // Фармакология и лекарственная токсикология. – 2013. – № 6 (36). – С. 27–55.
13. Di Zerega G.S., Campeau J.D. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation // Human reproduction update. – 2001. – № 6. – Vol. 6. – P. 547–555.
14. Gutt et al. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? // Surg. Endosc. – 2004. – 18. – P. 898–906.
15. Kuhry E. et al. Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a cochrane systematic review of randomised controlled trials // Cancer Treat Rev. – 2008. – Oct; 34(6). – P. 498–504.
16. Lunderhoff et al. Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy: a randomized trial versus laparotomy // Fertil Steril. – 1991. – 55 (5). – P. 911–915.
17. De Cherney A.H., di Zerega G.S. «Clinical problem of intraperitoneal post-surgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers.» Surg Clin North Am, 77(1997):671-688.
18. Stricker B., Blanco J., Fox H.E. «The gynecologic contribution to intestinal obstruction in females.» J Am Coll Surg, 178(1994):617-620.
19. Drollette C.M., Badawy S.Z. Pathophysiology of pelvic adhesions: Modern trends in preventing infertility // J. Reprod. Med. – 1992. – № 3. – P. 107–122.
20. Ellis H. The clinical significance of adhesions: Focus on intestinal obstruction // Eur. J. Surg. Suppl. – 1997. – № 577. – P. 5–9.
21. Lalountas M.A., Ballas K.D., Skouras C., et al. Preventing intraperitoneal adhesions with atorvastatin and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose: a comparative study in rats // Am. J. Surg. – 2010. – Vol. 200. – № 1. – P. 118–112.
22. Whang S.H., Astudillo J.A., Sporn E., et al. In search of the best peritoneal adhesion model: comparison of different techniques in a rat model // J. Surg. Res. – 2011. – Vol. 167, № 2. – P. 245–250.

Статья поступила в редакцию 04.01.2019

# Особливості формування тривожних розладів у жінок при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій

О.О. Берестовий

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

**Мета дослідження:** вивчення клініко-психопатологічних закономірностей формування тривожних розладів у жінок при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 156 жінок, які звернулися у відділення допоміжних технологій для лікування безплідності. Було виявлено, що 81 жінка страждала на пограничні психічні розлади. До контрольної групи увійшли 52 фертильні психічно здорові жінки. Всім пацієнткам було проведено повне клініко-лабораторне обстеження за схемою, прийнятою в репродуктології.

**Результати.** Жінки з вторинною безплідністю, що використовують допоміжні репродуктивні технології, входять до групи високого ризику щодо розвитку різних психологічних порушень, особливо тривожних розладів. Динаміка тривожних розладів залежить від психосоціальних чинників або наявності гінекологічного захворювання, що виявився причиною безплідності.

**Заключення.** Отримані результати слід урахувати під час розроблення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

**Ключові слова:** безплідність, допоміжні репродуктивні технології, тривожні розлади.

Сучасний рівень розвитку допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є запорукою їхнього ефективного комплексного застосування у лікуванні безплідного шлюбу [1].

Безплідний шлюб призводить до тяжкої моральної травми і самого подружжя, і їхніх родичів, не лише зумовлює серйозну особисту, родинну і соціальну дезадаптацію, але і спричинює розвиток пограничних психічних розладів [2–7].

Складність діагностики пограничних психічних розладів у практиці лікування безплідності методами ДРТ полягає у клінічному поліморфізмі симптоматики, затяжному перебігу, що диктує необхідність їхнього детальнішого дослідження. Роль чинників ризику розвитку донозологічних і нозологічних форм пограничних психічних розладів в умовах патоморфозу у жінок, що страждають на безплідність, потребує уточнення.

Особливе значення у психічному статусі надається афектній сфері. Безплідність жінок належить до тих станів, що суттєво впливають на психоемоційний статус, викликаючи стан хронічного стресу [2–7]. Додатковими травмуючими чинниками є родинні, побутові, службові труднощі унаслідок витрачання великої кількості часу на відвідування лікувальних установ, фінансові витрати. Погіршується якість життя безплідних жінок, формується стан одержимості, домінування думок про неспроможність у репродуктивній сфері. Стан тривожності і депресії визначається на всіх етапах лікування безплідності, самозвинувачення зумовлює посилення депресивної симптоматики [2–7].

Отже, вивченню гінекологічних аспектів безплідності присвячена велика кількість досліджень, але проблема розвитку поліморфізму клінічних проявів пограничних психічних розладів під час лікування методами ДРТ, вплив

конкретного методу лікування на психічний стан жінок залишаються маловисвітленими, а наявні зарубіжні дослідження мають психодинамічний характер.

**Мета дослідження:** вивчення клініко-психопатологічних закономірностей формування тривожних розладів у жінок при застосуванні ДРТ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставлених завдань було обстежено 156 жінок, які страждають на безплідність, що звернулися у відділення допоміжних технологій для його лікування. Усіх пацієнток було обстежено і на підставі даних клініко-психопатологічного обстеження за критеріями Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду було виявлено, що 81 жінка страждала на пограничні психічні розлади.

У групу дослідження увійшла 81 жінка з пограничними психічними розладами, що звернулися для проведення ДРТ, з вторинною безплідністю. До контрольної групи увійшли 52 фертильні психічно здорові жінки.

Усім пацієнткам було проведено повне клініко-лабораторне обстеження за схемою, прийнятою у відділенні допоміжних технологій у лікуванні безплідності.

Для оцінювання психологічного статусу пацієнток і рівня тривожних розладів вивчали наступні показники: за тестом Лазаруса і Фолішана; індекс життєвого стилю; за опитувальником Леонгарда і шкалою депресії Бека [2–7].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що тривожні розлади виявляли у 52,0% жінок переважно віком понад 30 років. З них панічний розлад діагностований у 2,1% пацієнток, генералізований тривожний розлад – у 35,2% пацієнток, змішаний тривожно-депресивні розлади – у 19,5% пацієнток.

За даними анамнезу тривожні розлади у пацієнток, яким застосовували програми ДРТ, виявляли переважно у віці 25–30 років за тривалості безплідності 2 роки. Максимальний рівень тривожності реєстрували у жінок після трьох років лікування безплідності. Рівень тривожності знижується після шести років лікування. Тоді як депресивні розлади дебютували у жінок віком 30–35 років.

Спадковість щодо пограничних психічних захворювань обтяжена у 47,2% пацієнток. Діагноз неврозу був встановлений у 26,0% матерів даних пацієнток, 53,2% їхніх батьків страждали на алкоголізм. Третина пацієнток (33,3%) виховувалась у неповній сім'ї. Серед цих пацієнток провідними – преморбідними – особистісними рисами у 33,3% спостережень були тривожна недовірливість і сенситивність; у 13,8% випадків – афектна нестійкість. На невроз у дитинстві страждали 2,7% жінок, психогенні вегетативні прояви спостерігались у 4,6% у формі нудоти, запаморочення, непереносимості задущливи приміщень. Черепно-мозкові травми відзначено в анамнезі у 3,8% пацієнток.

Достовірно частіше, ніж у пацієнок інших груп, у даній групі зустрічалися жінки з недовірливим характером, схильні з тривожністю відноситися до свого здоров'я, що призводило до повторних діагностичних лапароскопічних операцій, череворозтинів, виконаних з приводу розриву кісти яєчника ( $p < 0,05$ ). Крім того, у пацієнок із тривожними розладами частіше спостерігалися хронічні запальні захворювання жіночої статеві сфери, такі, як хронічний салпінгоофорит, гідросальпінкс і ендометрит (55,6%;  $p < 0,001$ ).

Вивчення анамнезу в пацієнок із тривожними розладами засвідчило, що у 41,7% жінок були виявлені різні психогенні ситуації, які передували початку лікування. В останніх випадках тривожна симптоматика формувалася на тлі психовегетативних проявів, що супроводжували процес лікування у програмі ДРТ. У пацієнок із тривожними розладами, що страждали на безплідність, достовірно частіше спостерігалося поєднання декількох психотравмуючих чинників: дисгармонійні стосунки у родинній і сексуальній сфері (34,1% і 14,3% пацієнок відповідно). З них у 22,7% жінок відзначали наявність диспауренії; у 43,2% – зниження статевого потягу; у 48,7% – рідкісні оргазми. Підвищений статевий потяг з рідкісними оргазмами був виявлений у 1,2% пацієнок. У групі пацієнок з депресивними порушеннями достовірно частіше виявляли:

- хворобу близьких родичів – у 24,7%;
- смерть дитини або чоловіка – у 2,8%;
- конфлікти, пов'язані зі службовими обов'язками, – у 18,3% пацієнок.

Порівняльний аналіз використуваних пацієнтками допінг-стратегій за даними опитувальника Лазаруса виявив достовірні відмінності між групами. Більшість пацієнок із тривожними порушеннями використовували стратегію «пошук соціальної підтримки», що відбувалося у два рази частіше, ніж серед пацієнок із розладами адаптації з пролонгованою депресивною реакцією ( $p < 0,001$ ). Адаптивну стратегію «вирішення проблеми» також значно частіше ( $p < 0,001$ ) визначали у групі з тривожними розладами. Тоді як у пацієнок

### **Особенности формирования тревожных расстройств у женщин при применении вспомогательных репродуктивных технологий** **О.А. Берестовой**

**Цель исследования:** изучение клинико-психопатологических закономерностей и формирования тревожных расстройств у женщин при применении вспомогательных репродуктивных технологий.

**Материалы и методы.** Было обследовано 156 женщин, обратившихся в отделение вспомогательных технологий для лечения бесплодия. Было выявлено, что 81 женщина страдала пограничными психическими расстройствами. В контрольную группу вошли 52 фертильные психически здоровые женщины. Всем пациенткам было проведено полное клинико-лабораторное обследование по схеме, принятой в репродуктологии.

**Результаты.** Женщины с вторичным бесплодием, использующие вспомогательные репродуктивные технологии, составляют группу высокого риска по развитию различных психологических нарушений, особенно тревожных расстройств. Динамика тревожных расстройств зависит от психосоциальных факторов или наличия гинекологического заболевания, явившегося причиной бесплодия.

**Заключение.** Полученные результаты необходимо учитывать при разработке алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, тревожные расстройства.

### **Сведения об авторе**

**Берестовой Олег Александрович** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. E-mail: [pror-first@nmapo.edu.ua](mailto:pror-first@nmapo.edu.ua)

із розладами адаптації найбільш переважною була стратегія «уникнення» (52,3%;  $p < 0,001$ ).

Результати проведеного порівняльного аналізу дозволяють стверджувати, що пацієнтки з тривожними станами і розладом адаптації у програмі ДРТ мають низку загальних і відмінних характеристик.

До загальних характеристик слід віднести низку клінічних симптомів, прихованість яких обмежує можливості феноменологічного підходу у диференціальній діагностиці. У той самий час виділення основного афекту важливе не лише з теоретичних позицій, але і для терапевтичної тактики. Результати проведеного аналізу показників пацієнок, у яких застосовано програму ДРТ, засвідчили, що у хворих із тривожними розладами спостерігаються: риси недовірливості у преморбідний період, виховання в умовах неповної сім'ї, наявність у матері неврозу і алкоголізму у батька. З дитинства виявляють психогенні вегетативні розлади. Спостерігався ранній дебют розвитку пограничних психічних порушень (до 30 років). В анамнезі була відсутня обтяженість за ендогенними психічними розладами. Динаміка тривожних розладів залежала від психосоціальних чинників або наявності гінекологічного захворювання, що виявилось причиною безплідності. Крім того, для виділення провідного емоційного стану значущими є показники експериментально-психологічного обстеження (тести Бека, Спілберґера–Ханіна).

### **ВИСНОВКИ**

Результати проведених досліджень свідчать, що жінки з вторинною безплідністю, у лікуванні яких використовують допоміжні репродуктивні технології, входять до групи високого ризику щодо розвитку різних психологічних порушень, особливо тривожних розладів. Динаміка тривожних розладів залежить від психосоціальних чинників або наявності гінекологічного захворювання, що виявилось причиною безплідності.

Отримані результати слід урахувувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

### **Features of formation of alarming disorders at women at auxiliary genesial technologies**

#### **O.O. Berestovy**

**The objective:** studying clinical-psychopathologic patterns of formation of alarming disorders at women at auxiliary genesial technologies.

**Materials and methods.** We surveyed 156 women suffering from sterility addressed in unit of auxiliary technologies for treatment of sterility. It was taped that 81 women suffered boundary alienations. The control group was made by 52 fertily mentally healthy women. To all patients full clinical-laboratory examination according to the scheme accepted in reproductology was conducted.

**Results.** Women with the secondary sterility, using auxiliary genesial technologies makes group of high risk on developments of various psychological disturbances, especially alarming disorders. Dynamics of alarming disorders depends on psychosocial factors or existence of the gynecologic disease which has been the reason of sterility.

**Conclusion.** The received results needs to be considered when developing algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

**Key words:** sterility, auxiliary genesial technologies, alarming disorders.



## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Суслікова Л.В., 2017. Сучасні допоміжні репродуктивні технології в Україні / Л.В. Суслікова // Мистецтво лікування. Журнал сучасного лікаря : 4 : 13–15.
2. Александровский Ю.А., 2016. Пограничные психические расстройства: Учебное пособие. – М.: Медицина, 2016. – 496 с.
3. Дейнека Н.В., Мельченко Н.И., 2015. Психосоматические соотношения при бесплодии у женщин // Психосоматические расстройства в акушерстве, гинекологии и педиатрии : Иваново : 147–150.
4. Крутова В.А., 2015. Роль психологических факторов при бесплодии (Обзор литературы) / В.А. Крутова, Б.Г. Ермошенко // Успехи современного естествознания : 8 : 17–21.
5. Baram D, Tourtelot E., 2016. Psychological adjustment following unsuccessful in vitro fertilization. J Psychosom Obstet Gynaecol : 8 : 181.
6. Callan V.J., Hennessey J.F., 2016. The psychological adjustment of women experiencing infertility. British Journal of Medical Psychology : 61 : 137–140.
7. Kainz K., 2017. The role of the psychologist in the evaluation and treatment of infertility. Womens Health Issues : 11 : 481–485.

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](http://www.med-expert.com.ua)

**e-mail:** [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua)

**Контактное лицо:** Шейко Ирина Александровна

# Порівняння протоколів підготовки ендометрія у циклах допоміжних репродуктивних технологій із застосуванням ооцитів донора у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію

Г.В. Стрелко, В.В. Уланова

Медичний центр «IVMED», м. Київ

**Мета дослідження:** вивчення впливу плазматичних рівнів Р4 на частоту настання вагітності у циклах допоміжних репродуктивних технологій у жінок-поганих відповідачів у протоколах підготовки до перенесення розморожених еуплоїдних ембріонів у кріоциклах та у природному циклі.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз протоколів підготовки до кріоперенесення з донорськими ооцитами у жінок-поганих відповідачів: 56 – у циклах замісної гормональної терапії (ЗГТ) та 34 – у природному циклі. Вивчали тільки генетично тестовані ембріони методом NGS у лабораторії «Доктор Редігер». Підготовку ендометрія у циклі ЗГТ проводили препаратами естрадіолу (Е2) до досягнення товщини 8 мм. Прогестини вводили у стандартній дозі. У природному циклі у разі досягнення домінантним фолікулом діаметра 20 мм призначали тригер фінального дозрівання ооцитів – людський хоріонічний гонадотропін та підтримували лютеїнову фазу прогестинами у стандартній дозі. У день трансферу проводили порівняльний аналіз плазматичного рівня естрадіолу та прогестерону імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ELISA) на аналізаторі Cobas 6000 (e601-модуль) з тест-системами Roche Diagnostics (Швейцарія).

**Результати.** Плазматичний рівень естрадіолу не відрізнявся у двох клінічних групах, так само, як і товщина ендометрія та тривалість підготовки у першій фазі. Плазматичний рівень прогестерону у день перенесення достовірно відрізнявся у двох клінічних групах та був достовірно вищий у групі природного циклу. Рівень прогестерону у 1-й клінічній групі у 31% становив менше 10 нг/мл. Частота невиношування вагітності була дещо вищою у групі ЗГТ, але достовірно не відрізнялась та спостерігалась частіше у жінок з низькими рівнями прогестерону. Частота зняття з програми не відрізнялась в обох клінічних групах.

**Заключення.** Неоднозначність отриманих результатів та невелика кількість досліджуваних випадків потребує подальшого вивчення питання впливу плазматичної концентрації прогестерону у день ембріотрансферу у протоколах підготовки до кріоперенесення на результати програм допоміжних репродуктивних технологій у жінок – поганих відповідачів.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, кріоперенесення, донорські ооцити, погані відповідачі, підтримка лютеїнової фази, прогестерон.

Прогестерон (Р4) необхідний для успішної імплантації ембріонів та прогресування вагітності. Прогестини діють на ендометрій, що трансформується та готується до імплантації ембріона. Цей процес починається у проліферативній фазі (від менструації до овуляції) і продовжується під час лютеїнової фази (від овуляції до менструації). Лютеїнова фаза починається з дня підвищення рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ), що викликає овуляцію. Лютеїнова фаза закін-

чується на початку наступної менструації і зазвичай триває від 12 до 16 днів. Під час лютеїнової фази жовте тіло зазнає морфологічних та біохімічних змін, відомих як «лютеїнізація». Під впливом ЛГ специфічні клітини, які називаються клітинами гранульози, виробляють прогестерон. Це, у свою чергу, спонукає секреторну трансформацію ендометрія, готуючи його до імплантації за рахунок потовщення та збільшення васкуляризації для полегшення імплантації. Імплантація відбувається через шість днів після запліднення у природних циклах [6, 12, 17]. Після імплантації трофобластична тканина плаценти виділяє хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), який діє на яєчник. ХГЛ підтримує і стимулює жовте тіло, що виробляє естрадіол та прогестерон. Це важливо для підтримання вагітності до моменту, поки плацента не почне самостійно виробляти зазначені вище гормони (приблизно після семи тижнів з моменту останньої менструації) [1, 3, 9, 11].

На сьогодні переважна більшість перенесень ембріонів відбувається у так званих кріоциклах у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Однією з причин є передчасне підвищення рівня прогестерону у день введення тригерної дози ХГЛ або застосування агоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів (а-ГнРГ) у циклах контрольованої суперовуляції. Рівні прогестерону, що дорівнюють або перевищують 1,5 нг/мл, можуть суттєво знижувати частоту імплантації ембріонів у «свіжих» циклах та зменшувати рівень живонародження. У разі підвищених рівнів прогестерону рекомендується проводити кріоконсервацію всіх ембріонів з подальшим перенесенням в інших циклах. Фактично попередні дослідження демонструють різну частоту виявлення підвищених рівнів прогестерону: 4,2%–23%. Суперечливість у характеристиках пацієнтів та / або протоколи лікування можуть пояснювати таку суттєву розбіжність. В останніх дослідженнях було виявлено, що рівень прогестерону у сироватці крові корелює з рівнем естрадіолу у сироватці крові у день тригеру та кількістю ооцитів. Також може спостерігатися збільшена чутливість яєчників до гонадотропінів та індивідуальні особливості до вироблення прогестерону. Кріоконсервація всіх ембріонів з подальшим перенесенням у іншому циклі в таких випадках суттєво підвищує частоту настання вагітності.

Ще однією причиною проведення перенесення ембріонів у кріоциклах є необхідність проведення передімплантаційної генетичної діагностики, особливо у жінок із поганою відповіддю на стимуляцію, які є переважно старшої вікової категорії. Аномальна кількість хромосом, або анеуплоїдія, є дуже поширеним явищем, характерним для людських ембріонів [1, 3]. Унаслідок цього відбувається більше половини всіх мимовільних абортів і викиднів [4, 6, 14, 15], і саме це є основною причиною вроджених дефектів у новонароджених [2, 3, 7, 8]. Виникнення анеуплоїдних ооцитів та ембріонів головним чином пов'язане з мейотичними помилками під час ділення ооцитів у період їхнього розвитку та дозрівання [2, 7, 9], а

зі збільшенням віку жінки це явище стає все більш поширеним [1, 3, 7, 10, 11]. Наприклад, трисомії діагностують майже у 35% серед всіх клінічних вагітностей у жінок віком понад 40 років, і лише у 2–3% випадків у жінок віком 20–30 років [2, 13]. Клінічна значущість анеуплоїдії є основною причиною того, що пацієнти приймають рішення застосувати передімплантаційний генетичний скринінг (PGS). Ця техніка може виявити анеуплоїдію в одичному бластомері через 72 год після запліднення або з невеликої кількості клітин трофектодерми (клітини, що беруть участь у формуванні майбутньої плаценти) з бластоцисти – ембріона на 120-й годині після запліднення [10].

Ідея передімплантаційного генетичного скринінгу ґрунтується на гіпотезі, що вибір генетично правильного ембріона для перенесення у рамках програми екстракорпорального запліднення може поліпшити клінічні результати щодо частоти настання вагітності та знизити ризики її невиношування. Особливо це стосується категорії пацієнок – поганих відповідачів старшого віку та жінок зі звичним невиношуванням [12]. Трофектодермальна біопсія має переваги у тому числі і тому, що дає змогу отримати декілька клітин, що може бути корисним для встановлення рівнів мозаїцизму або коли генетичний аналіз виконується методом ПЛР з метою виявлення мутацій певних генів. Крім того, оскільки лише близько 50% запліднених ембріонів розвивається до бластоцисти, можлива біопсія меншої кількості ембріонів порівняно з біопсією бластомера на 3-ю добу або біопсією полярного тіла. Проведення аналізу отриманого матеріалу займає 2–3 тиж, отже, п'ятидобові ембріони мають бути кріоконсервовані до моменту визначення результатів дослідження.

Іншою причиною переважання перенесень переносів ембріонів у кріоциклах є запобігання пізньої форми синдрому гіперстимуляції яєчників (СГСЯ) – ятрогенного стану, в основі якого лежить нефізіологічна відповідь яєчників на екзогенне введення препаратів – індукторів овуляції. Рання стадія СГСЯ виникає після введення триггеру фінального дозрівання ооцитів. Описані тільки поодинокі випадки спонтанного виникнення СГСЯ. Як правило, рання стадія завершується за 2–7 днів залежно від загальної дози гонадотропінів, оваріального резерву, застосованого триггеру, чутливості до препаратів. Небезпечною є так звана пізня стадія, що виникає після імплантації ембріонів та спричинена інтенсивним синтезом хоріонічного гонадотропіну ембріоном, що розвивається. Хоріонічний гонадотропін стимулює жовте тіло до інтенсивної продукції гормонів, а також суттєво збільшує судинну проникність. Саме це призводить до виникнення таких симптомів СГСЯ, як асцит, збільшення яєчників. СГСЯ характеризується широким спектром клінічних та лабораторних проявів, що можуть бути навіть життєво небезпечними. У літературі описані летальні випадки. Частота СГСЯ у програмах ДРТ залежить від діагностичних критеріїв: легкий (8–23%), середній (3–7%), тяжкий (0,1–2%). Однією із найефективніших методик профілактики СГСЯ є кріоконсервація всіх ембріонів з подальшою їхнім перенесенням у кріоциклах.

Отже, для перенесення розморожених ембріонів пацієнтки проходять підготовку у циклах замісної гормональної терапії (ЗГТ). У таких циклах прогестерон самостійно не виробляється, відповідно необхідно забезпечити його адекватне екзогенне введення. Незважаючи на численні дослідження щодо ролі Р4 для підтримання II фази циклу та адекватної імплантації, існує мало даних про оптимальні значення сироваткових рівнів Р4 під час лютеїнової фази циклу та конкретно у день перенесення ембріона після розмороження. В останні роки уявлення про оптимальну форму підтримання лютеїнової фази змінюються, і більше уваги починають приділяти пероральним формам, а також варіантам поєднання [10].

**Мета дослідження:** вивчення впливу плазматичних рівнів Р4 на частоту настання вагітності у циклах ДРТ у жінок – поганих відповідачів з перенесенням розморожених еуплоїдних ембріонів у кріоциклах та у природному циклі.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз циклів ДРТ з перенесення розморожених ембріонів у період з 2015 до 2017 р. у жінок зі зниженою відповіддю на контрольовану стимуляцію яєчників (КСЯ). Показаннями до включення жінок у дослідження були наявність мінімум двох з критеріїв бідної оваріальної відповіді згідно з Болонськими критеріями 2011 року:

- попередній епізод поганої відповіді у програмах ДРТ (менше 3 ооцитів) зі стандартною дозою гонадотропінів;
- аномальний резерв яєчників з кількістю антральних фолікулів менше 5–7 або рівнем антимюллерова гормону (АМГ) 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).

У дослідження було включено 90 жінок – поганих відповідачів, яким було перенесено ембріони, отримані з донорських ооцитів, а також проведено трофектодермальну біопсію (ТЕ) і кріоконсервування всіх ембріонів. У дослідження було включено жінок, які мали перенесення еуплоїдних ембріонів.

Для стимуляції донорів ооцитів застосовували короткий протокол з антагоністами ГнРГ (ант-ГнРГ). Для контрольованої стимуляції яєчників використовували новий гормональний препарат для лікування безплідності, що належить до нового класу рекомбінантних гонадотропінів пролонгованої дії – корифолітропін- $\alpha$ . Особливістю цієї молекули є вдвічі більший період напіввиведення порівняно зі стандартним рекомбінантним ФСГ. Ця властивість дозволяє ініціювати та підтримувати мультифолікулярний ріст протягом 7 днів після одноразової підшкірної ін'єкції. В окремих випадках було застосовано щоденні ін'єкції рекомбінантного ФСГ у дозі 200 МО з подальшою корекцією дози залежно від реакції на стимуляцію.

Уведення ант-ГнРГ починали на 5-й або 6-й день циклу оваріальної стимуляції (приблизно через 96–120 год після початку стимуляції) або з моменту досягнення фолікулом/фолікулами розміру 14 мм. Уведення ант-ГнРГ продовжували протягом усього періоду введення рекомбінантного ФСГ, включаючи день індукції фінального дозрівання яйцеклітин. Тригер фінального дозрівання ооцитів вводили через 24–48 год після останньої ін'єкції рФСГ або рФСГ та рЛГ та за 34–38 год до отримання яйцеклітин (пункції). КСЯ з ант-ГнРГ можна розглядати як протокол первинної профілактики СГСЯ у пацієнок з групи ризику його розвитку, що які належать донори ооцитів. Як тригер овуляції було застосовано а-ГнРГ у дозі 0,2 мг підшкірно. Через 35 год після призначення тригерної дози відбувся забір ооцитів за допомогою ультразвукової керованої трансвагінальної аспірації. Після отримання ооцитів та проведення денідації за допомогою гіалуронідази запліднення проводили методом ICSI (інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда у яйцеклітину). У подальшому ооцит переміщували в інкубатор та культивували при температурі 37 °С, концентрації CO<sub>2</sub> 6% та O<sub>2</sub> 5% і 89% N<sub>2</sub>. Ооцити після процедури ICSI вміщували у краплі живильного середовища – SAGE 1-Step (Origio).

На 1-й день оцінювали запліднення шляхом візуалізації двох ядер – пронуклеусів. Ембріони були перевірені на наявність дроблення у 2-у та 3-ю добу культивування. На 3-ю добу було проведено хетчінг zona pellucida ембріонів за допомогою лазерної системи Saturn 5 Origio (США). Культивування продовжували до 5–6-ї доби. Ембріони були оцінені у дні 5/6 відповідно до стандартних морфологічних критеріїв, що було

Порівняльна клінічна характеристика пацієнок груп дослідження

| Показник                                     | 1-а група<br>(Замісна гормональна терапія), n=56 | 2-а група<br>(Природний цикл), n=34 | P      |
|--|--|-------------------------------------|--------|
| Середній вік, роки                           | 41,6±4,2   | 39,7±4,7                            | P>0,05 |
| Середній індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup> | 21,2±3,9   | 21,5±4,1                            | P>0,05 |
| Середній АМГ                                 | 0,21±0,75  | 0,35±0,65                           | P>0,05 |
| Середня тривалість<br>безплідності, роки     | 11,5±0,04  | 9,7±0,05                            | P>0,05 |

Таблиця 2

Порівняльна характеристика протоколів підготовки кріоциклів у жінок груп дослідження

| Показник  | 1-а група<br>(Замісна гормональна терапія),<br>n=56 | 2-а група<br>(Природний цикл),<br>n=34 | P      |
|---|---|--|--------|
| Тривалість підготовки ендометрія, діб           | 8,6±4,2   | 9,1±4,7                                | P>0,05 |
| Середня товщина ендометрія у день ЕТ, мм        | 8,2±3,9   | 8,5±4,1                                | P>0,05 |
| Частота зняття з програми, n (%)                | 3 (5,3)   | 2 (5,8)                                | P>0,05 |
| E2  | 272,5±0,04  | 365,7±0,05                             | P<0,05 |
| P4  | 12,28   | 31,43                                  | P<0,05 |
| Кількість ембріонів на перенесення              | 1,4   | 1,4                                    | P>0,05 |
| Частота настання вагітності, n (%)              | 35 (62,5)   | 24 (70,5)                              | P>0,05 |
| Частота переривання вагітності до 12 тиж, n (%) | 4 (11,4)  | 2 (8,9)                                | P>0,05 |

описано Гарднером і Лейн [12]. Коли ембріони досягли стадії експандованої бластоцисти, проводили біопсію трофектодерми. Відразу після біопсії ембріони були кріоконсервовані по 1 на кріотопі методом вітрифікації. З метою кріоконсервації застосовували середовища Kitazato.

Передімплантаційний генетичний скринінг (PGS) проводили методом NGS у лабораторії «Доктор Редігер». Приблизно 50% пацієнок, які були включені у дослідження, мали одну спробу перенесення ембріонів.

Перенесення ембріонів проводили у подальшому після розмороження та підготовки ендометрія за стандартним протоколом нашого центру.

Пацієнткам 1-ї групи (цикл із ЗГТ) – 56 жінок – призначали а-ГнРГ у дозі 3,75 мг на 20-й день спонтанного або індукованого менструального циклу. Після початку менструації призначали естрадіолу валерат від 3 до 6 мг на день до досягнення ендометрієм мінімальної товщини 7 мм та тришарової структури. Товщину та структуру ендометрія оцінювали за допомогою трансвагінальної сонографії. Після досягнення ендометрієм зазначених критеріїв пацієнткам призначали дідрогестерон по 30 мг на добу та мікронізований прогестерон 300 мг/добу вагінально. Тривалість застосування прогестинів становила 6 днів на момент перенесення ембріонів на стадії бластоцисти. У день перенесення відбувався забір крові для визначення плазматичних рівнів прогестерону, а також повторно вимірювали товщину ендометрія та проводили оцінювання його структури.

До 2-ї групи увійшли 34 пацієнтки, яким перенесення проводили у природному циклі. З 5–7-го дня менструального циклу виконували вимірювання діаметра домінуючого фолікула та товщини і структури ендометрія. У разі досягнення домінуючим фолікулом діаметра 20 мм призначали тригер фінального дозрівання ооцитів – людський хоріонічний гонадотропін у дозі 10 000 МО внутрішньом'язово одноразово. Через 7 діб після призначення тригера або через 5 діб після розрахункової дати овуляції проводили перенесення ембріонів. Додатково призначали підтримку лютеїнової фази в аналогічних дозах: дідрогестерон по 30 мг на добу та мікронізований прогестерон 300 мг на добу вагінально. Тривалість застосування прогестинів становила 5 днів на момент перенесення ембріонів на стадії бластоцисти.

У день ембріотрансферу визначали плазматичний рівень естрадіолу та прогестерону імунохімічним методом з електротрохемілюмінесцентною детекцією (ELISA) на аналізаторі Cobas 6000 (e601-модуль) з тест-системами Roche Diagnostics (Швейцарія).

Бластоцисти, що призначались для перенесення, було розморожено у той самий день. Прогріті бластоцисти утримували в культуральному середовищі в інкубаторі до часу перенесення ембріона (від 120 до 300 хв після відігрівання). Ембріони набирали у катетер для перенесення (Origio) і переносили у порожнину матки пацієнтки під контролем трансабдомінального ультразвукового дослідження.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Групи пацієнок не відрізнялись щодо антропометричних показників, а саме – середнього віку, ІМТ, АМГ та середньої тривалості безплідності (табл. 1).

Під час порівняння таких показників, як тривалість підготовки ендометрія, середня товщина ендометрія на день перенесення, частота зняття з програми внаслідок товщини ендометрія менше 7 мм через 14 днів підготовки не мали статистично достовірної різниці між групами. Однак різниця у рівнях естрадіолу та прогестерону між групами виявилась достовірною (табл. 2).

Цікавим виявився аналіз плазматичних рівнів прогестерону у 1-й клінічній групі. Так, у 31% жінок він виявився нижчий за 10 нг/мл, незважаючи на стандартну дозу прогестинів, що було застосовано у II фазу циклу. Також, незважаючи на достовірно вищий рівень прогестерону у групі пацієнок, яким проводили перенесення ембріонів у природному циклі, частота настання вагітності достовірно не відрізнялась у клінічних групах, хоча і спостерігалась тенденція до її підвищення у групі з вищими рівнями прогестерону. Частота невиношування вагітності становила 11,4% та 8,9% відповідно у 1-й та 2-й групах, що також не було статистично значущим.

Подальший аналіз випадків невиношування вагітності продемонстрував більшу частоту невиношування серед жінок з низькими рівнями прогестерону. Кількість таких випадків була недостатньою, що потребує подальших, більш

масштабних досліджень з цього приводу. Частота зняття з програми достовірно не відрізнялась в обох клінічних групах та була невисокою.

### ВИСНОВКИ

1. Порівняння двох протоколів підготовки до криопере-несення (природний цикл з підтриманням лютеїнової фази) та цикл замісної гормональної терапії (ЗГТ) не виявили між ними суттєвих переваг щодо тривалості підготовки та частоти настання вагітності.

2. Рівень прогестерону був достовірно вищий у групі природного циклу.

### Сравнение протоколов подготовки эндометрия в циклах вспомогательных репродуктивных технологий с использованием ооцитов донора у женщин со сниженным ответом на стимуляцию Г.В. Стрелко

**Цель исследования:** изучение влияния плазматического уровня прогестерона на частоту наступления беременности в циклах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин – плохих ответчиков в протоколах подготовки к переносу размороженных эуплоидных эмбрионов в криоциклах и в природном цикле.

**Материалы и методы.** Проведен анализ протоколов подготовки к криопереносу с донорскими ооцитами у женщин – плохих ответчиков: 56 – в циклах заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и 34 – в натуральных циклах. Изучали только генетически тестированные эмбрионы методом NGS в лаборатории «Доктор Редигер». Подготовку эндометрия в цикле ЗГТ проводили препаратами эстрадиола до достижения толщины эндометрия 8 мм. Прогестин ввели в стандартной дозе. В натуральном цикле при достижении доминантным фолликулом диаметра 20 мм назначали триггер финального созревания ооцитов – хорионический гонадотропин человека и поддержку лютеиновой фазы прогестинами в стандартной дозе. В день трансфера проводили сравнительный анализ плазматического уровня эстрадиола и прогестерона иммунохимическим методом с электрохемилюминисцентной детекцией (ELISA) на анализаторе Cobas 6000 (e601-модуль) с тест-системами Roche Diagnostics (Швейцария).

**Результаты.** Плазматический уровень эстрадиола и прогестерона не отличался в обеих клинических группах, так же, как и толщина эндометрия и длительность подготовки в первой фазе. Плазматический уровень прогестерона в день переноса достоверно отличался и был достоверно выше в группе с натуральным циклом подготовки. Уровень прогестерона в 1-й группе в 31% случаев был меньше 10 нг/мл. Частота невынашивания беременности была несколько выше в группе ЗГТ, однако достоверно не отличалась и наблюдалась чаще у пациенток с меньшим уровнем прогестерона. Частота снятия с программы не отличалась в обеих клинических группах.

**Заключение.** Неоднозначность полученных результатов и небольшая выборка исследуемых случаев требует дальнейшего изучения вопроса влияния плазматической концентрации прогестерона в день эмбриотрансфера в протоколах подготовки к криопереносу на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин – плохих ответчиков.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, криоперенос, донорские ооциты, плохие ответчики, поддержка лютеиновой фазы, прогестерон.

3. У третини жінок у групі замісної гормональної терапії спостерігався дуже низький рівень прогестерону, незважаючи на стандартні дози прогестинів, що застосовувались.

4. Ураховуючи дуже різні рівні прогестерону, незважаючи на використання стандартних доз, необхідно контролювати рівні гормонів у циклах підготовки до криотрансферу, особливо у циклах ЗГТ.

5. Частота невиношування вагітності була дещо вищою у групі ЗГТ – у жінок з більш низьким рівнем прогестерону.

6. Потрібні подальші, більш масштабні дослідження впливу протоколів підготовки та рівнів прогестерону на результати програм ДРТ.

### Comparison of protocols of endometrium preparation in egg donation ART cycles within poor responders

G.V. Strelko, V.V. Ulanova

**The objective:** study of the influence of plasma progesterone (P4) levels on the pregnancy rate in egg donation ART cycles with euploid embryos cryotransfer in poor responders woman.

**Materials and methods.** Analysis of protocols of endometrium preparation for cryotransfer in egg donation ART cycles with euploid embryos in poor responder women: 56 in the cycles of replacement hormonal therapy (HRT) and 34 in the natural cycle. Only genetically tested embryos were studied by the NGS method. Preparation of endometrium in the HRT cycle was performed with estradiol valerate (E2) until the thickness of the endometrium was 8 mm. Progesterones were administered in a standard dose. In the natural cycle, when the dominant follicle reaching of 20 mm in diameter, a trigger for the final maturation of the oocytes – human chorionic gonadotrophin – was administered and the luteal phase was supplemented with progestins in a standard dose. On the day of the transfer, a comparative analysis of the plasma level of estradiol and progesterone by an immunochemical ELISA method on a Cobas 6000 analyzer (e601-modules) with Roche Diagnostics (Switzerland) was performed.

**Results.** Plasma estradiol levels did not differ in 2 clinical groups, as well as endometrial thickness and length of the follicular phase of a cycle. Plasma progesterone levels on the day the transfer were significantly different in the 2 clinical groups and was significantly higher in the group of the natural cycle. The level of progesterone in the 1st clinical group was less than 10 ng/ml in 31% of patients. The frequency of miscarriage was slightly higher in the HRT group, but not significantly different and was observed more frequently in women with lower levels of progesterone. The frequency of withdrawal from the program did not differ in 2 clinical groups.

**Conclusion.** The ambiguity of the results obtained and the small number of cases studied require a further study of the effect of the plasma concentration of progesterone on the pregnancy rate in egg donation ART cycles with euploid embryos cryotransfer in poor responders woman.

**Key words:** assisted reproductive technologies, cryotransfer, donor oocytes, poor responders, luteal phase support, progesterone.

### Сведения об авторах

**Стрелко Галина Владимировна** – Медицинский центр «IVMED», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2-Б; тел.: (044) 500-96-47 (48), (050) 547-66-65. E-mail: gstrelko@gmail.com

**Уланова Вероника Валерьевна** – Медицинский центр «IVMED», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2-Б; тел.: (044) 500-96-47 (48), (050) 324-25-42. E-mail: ulanova.v@ukr.net

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Baker VL, Jones CA, Doody K, Foulk R, Yee B, Adamson GD, Cometti B, DeVane G, Hubert G, Trevisan S et al. A randomized, controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilization. Hum Reprod 2014;29:2212–2220.
2. Barbosa MW, Silva LR, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Dydrogesterone versus progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ultrasound Obstet Gynecol 2015;48:161–170.
3. Chakravarty BN, ShirazeeHH, DamP, GoswamiSK, ChatterjeeR, Ghosh S. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproduc-

- tive technology (ART) cycles: results of arandomisedstudy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:416–420.
4. Chambers GM, Hoang VP, Zhu R, Illingworth PJ. A reduction in public funding for fertility treatment – an econometric analysis of access to treatment and savings to government. *BMC Health Serv Res* 2012;12: 142.
  5. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van EP, Priest K, Scott H, Haan EA, Chan A. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012;366:1803–1813.
  6. Doody KJ, Schnell VL, Foulk RA, Miller CE, Kolb BA, Blake EJ, Yankov VI. Endometrin for luteal phase support in a randomized, controlled, openlabel, prospective in-vitro fertilization trial using a combination of Menopur and Bravelle for controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2009;91:1012–1017.
  7. Dyer S, Chambers GM, de Mouzon J, Nygren KG, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Banker M, Adamson GD. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Hum Reprod* 2016;31:1588–1609.
  8. Fatemi HM, Bourgain C, Donoso P, Blockeel C, Papanikolaou EG, Popovic-Todorovic B, Devroey P. Effect of oral administration of dydrogestrone versus vaginal administration of natural micronized progesterone on the secretory transformation of endometrium and luteal endocrine profile in patients with premature ovarian failure: a proof of concept. *Hum Reprod* 2007;22:1260–1263.
  9. Ganesh A, Chakravorty N, Mukherjee R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of oral dydrogestrone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study. *Fertil Steril* 2011;95:1961–1965.
  10. Kupfermink MJ, Lessing JB, Amit A, Yovel I, David MP, Peysen MR. A prospective randomized trial of human chorionic gonadotrophin or dydrogestrone support following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1990;5:271–273.
  11. Lockwood G, Griesinger G, Cometti B. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization: a noninferiority randomized controlled study. *Fertil Steril* 2014;101:112–119.
  12. Ludwig M, Schwartz P, Babahan B, Katalinic A, Weiss JM, Felberbaum R, Al-Hasani S, Diedrich K. Luteal phase support using either Crinone 8% or Utrogest: results of a prospective, randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;103:48–52.
  13. Mirza FG, Patki A, Pexman-Fieth C. Dydrogestrone use in early pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2016;32:97–106.
  14. Palomba S, Santagni S, La Sala GB. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? *J Ovarian Res* 2015;8:77.
  15. Queisser-Luft A. Dydrogestrone use during pregnancy: overview of birth defects reported since 1977. *Early Hum Dev* 2009;85:375–377.
  16. Saharkhiz N, Zamaniyan M, Salehpour S, Zadehmodarres S, Hoseini S, Cheraghi L, Seif S, Baheiraei N. A comparative study of dydrogestrone and micronized progesterone for luteal phase support during in vitro fertilization (IVF) cycles. *Gynecol Endocrinol* 2016;32:213–217.
  17. Salehpour S, Tamimi M, Saharkhiz N. Comparison of oral dydrogestrone with suppository vaginal progesterone for luteal-phase support in in vitro fertilization (IVF): a randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med* 2013;11:913–918.
  18. Schindler AE. Progestational effects of dydrogestrone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas* 2009;65:S3–S11.

Статья поступила в редакцию 08.01.2019

# VITRUM® Prenatal *Plus*

*Вітаміни,  
яким я  
довіряю*



Містить йод  
та фолієву кислоту,  
що знижує ризик виникнення  
вроджених вад розвитку у дітей<sup>1,2</sup>



**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  |



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 Dietary 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



93,9%\*

„Золотий” стандарт  
проти запальної терапії!<sup>1</sup>



● Збалансований інгібітор ЦОГ<sup>2\*\*</sup>

● Більша ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама<sup>3</sup>

● Показує однакову переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом<sup>4</sup>

● Не впливає на метаболізм хряща<sup>5\*\*</sup>

● Можливість індивідуального підбору дози<sup>6</sup>

● Наявність ін'єкційної форми, ретардних капсул та ректальних свічок<sup>6</sup>

● В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує менший ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)<sup>7</sup>

\* інгібування простагландину E<sub>2</sub><sup>8</sup>

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я, Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

**Склад:** Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг; 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, включаючи спондилоартрит; Больові синдроми з боку хребта; Ревматичні захворювання позасулобових м'язів, тканино Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гинекологічні 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 фарингиті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75), Ниркова та білірна колики, біль та набряк після травм і операцій (Диклоберл® N 75).

**Протипоказання.** Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразка хвороби/кровотечі в анамнезі (два або більше окремих епізодів встановленої виразки або кровотечі). Гостра печінкова виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Підприємливість до ліквої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопетивних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність, Ниркова недостатність, Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV), Шемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.

Прокрит (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 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 сторону). 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 шкірні висипи та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахливі сновидіння, безсоння.

**За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженої 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, Глінкер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

**Виробник Диклоберл® N 75:** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сте Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

<sup>1</sup> 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):73-78.

<sup>2</sup> Warner TD, Giuliano F, Vajrolo J, Buksz A, Mitchel JA and Vana JB. 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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Dreiser RL, Le Parc JM, Velicic P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res*. 2001; 10(11):S17-S23.

<sup>5</sup> Blot L, Maroels A, Devogelaer J-P, Marnett 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.

<sup>6</sup> 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® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105).

<sup>7</sup> 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 Arriba CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociacion Espanola de Gastroenterologia (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.

<sup>8</sup> A Van Hecken, JI Schwartz, M DePre, J De Lepelere, A Dalloio, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Arnot, PH Wong, DL Ebel, EJ Getz and PJ 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: 1103

\*\* Дослідження "in vitro".

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:  
Представництво "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГМБХ" в Україні,  
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**