

Страждання, про які звикли мовчати

Рецидивні інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ)

Сухість

Болісні відчуття під час статевого контакту

Нетримання сечі
Втрата «себе», якою вона колись була^{1,2}

Зниження рівня естрогенів в середньому віці неминуче,³ але часто його важко обговорювати.^{1,2}

Ви можете допомогти завдяки ОВЕСТИНУ у лікуванні невисловлених симптомів сечостатевої атрофії.²⁻⁶

Поговоримо про зниження естрогену
Поговоримо про ОВЕСТИН



Для невисловлених сечостатевих симптомів зниження естрогену

Коротка інформація про препарат ОВЕСТИН (естриол)² Суполіторі вагінальні 0,5 мг, крем вагінальний 1 мг/г

Показання. Гормональна заміна терапія (ГЗТ) для лікування атрофії нижніх відділів сечостатевого тракту, пов'язаної з дефіцитом естрогену.

Перед інспірацією лікування жінок у постменопаузальному періоді при вагінальних хірургічних втручаннях.
Як допоміжний засіб для діагностики при рідкісних випадках атрофії верхньої частини цервікального каналу.
Спосіб застосування та дози. Овестин містить лише естроген, тому його можна вводити вагінально жінкам з маткою без Доз. На початку або при продовженні лікування симптомів дефіциту естрогену в жінок у постменопаузальному періоді слід застосовувати найменш ефективну дозу протягом найдовшого періоду (див. розділ «Особливості застосування»).
При атрофії нижніх відділів сечостатевого тракту: по 1 суполіторію / 1 дозі крему на добу протягом перших тижнів (не більше 4 тижнів) з подальшим поступовим зменшенням дози до підтримувальної дози (не більше ніж по 1 суполіторію / 1 дозі крему 2 рази на тиждень) зовсім відсутнє зменшення симптомів.
Для першої та підтримувальної лікування жінок у постменопаузальному періоді при вагінальних хірургічних втручаннях: по 1 суполіторію / 1 дозі крему на добу протягом 2 тижнів до операції, по 1 суполіторію / 1 дозі крему 2 рази на тиждень протягом 2 тижнів після операції.
Як допоміжний засіб для діагностики при стримуванні атрофії верхньої частини цервікального каналу: по 1 суполіторію / 1 дозі крему через день протягом тижня перед вступом наступного мажю.

У разі пропуску чергової дози препарату слід вжити препарат одразу після згадування, якщо це не відбулося у день введення наступної дози. В останньому випадку пропуску дозу слід пропустити і продовжити лікування за звичайною схемою введення. Не можна вводити 2 дози препарату в один день.

Спосіб застосування. Вагінальні суполіторії Овестин слід вводити у піхву ввечері перед сном. Пацієнтка повинна ввести суполіторій у піхву ввечері глибше у піхву. Крем Овестин потрібно вводити у піхву за допомогою каліброваного аплікатора. Застосовувати ввечері перед сном. В 1 дозі препарату (аплікатор, заповнений до кільцевої позначки) міститься 0,5 г крему Овестин, що відповідає 0,5 мг естрогену.

Для жінок, яким не проводять гормональну заміну терапію або яких переводять із безперервного застосування комбінованого препарату до ГЗТ, лікування Овестин можна розпочинати з будничної дози. Жінки, які перебрали із циклічної або безперервної поєднаної схеми застосування препаратів для гормональної заміни терапії, мають розпочати лікування Овестин у день вступу після завершення попереднього циклу.

Побічні реакції. Побічні реакції зазвичай виникають у 3-10 % пацієнток, які отримували лікування. Це може включати на застосування дуже високої дози препарату. Зазначені побічні реакції мають протікати протягом перших тижнів лікування. Частота побічних

реакцій може коливатися залежно від показань для застосування, дозування препарату і комбінації з іншими лікарськими засобами.
Категорії за частотою виникання наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідомо (неможливо визначити на основі наявних даних).
У літературі та в часі постмаркетингового спостереження повідомляють про наступні побічні реакції, частота яких була невідомо: з боку обміну речовин та харчування – затримка рідких. З боку шлунково-кишкового тракту – нудота. З боку репродуктивної системи та молочних залоз – дискомфорт і біль у молочних залозах, біль у грудній клітці, посткліматеріальний кров'яний виділення, вагінальні виділення. Системні порушення та реакції імунної системи – подраження та свербіж у місці введення, гіпотонічне заворування. При лікуванні комбінованим препаратом естрогену та прогестерону виникали також інші побічні реакції: доброякісні та злоякісні естрогензалежні новоутворення, наприклад рак ендометрія (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Захворювання жовчного міхура. З боку шкіри та підшкірних тканин, кісток, м'язів, нервової системи, еритроцитів, еритроцитів, гематогенна порфірія. Можлива дещо більша частота побічних реакцій при застосуванні естрогену.
Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів або до будь-якого з допоміжних речовин препарату. Встановлений, перенесений або підозрюваний рак молочних залоз. Встановлений або підозрюваний естрогензалежний злоякісний процес (наприклад, рак ендометрія). Вагінальна кров'яниста невідомої етіології. Неповноцінна гіпертиреоз ендометрія. Попередня або наявна венозна тромбоемболія (ПТЕ) (тромбоз глибоких вен, емболія легень). Встановлена тромбоемболія порожнини (наприклад, дефіцит протромбіну С, протромбіну S або ангіориніду, див. розділ «Особливості застосування»). Актиноме або нещодавно перенесена тромбоемболія заворування артерій (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарда). Захворювання печінки гострої стадії або захворювання печінки в анамнезі, після якого порушена функція печінки не повернулася до нормальних величин. Порфірія. Особливості застосування. Для лікування постменопаузальних симптомів ГЗТ необхідно розпочинати терапію з найменшої дози, а також у такий ситуації: жовтяниця або погіршення функції печінки; значна підвищена артеріальна тиску; новий напад головного болю за типом мігран; вагітність. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Метаболізм естрогенів може пошкодитися при їх спільному застосуванні з препаратами, здатними індукувати ферменти, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, особливо ферменти цитохрому P450, наприклад, з такими препаратами, як протисудинні засоби (зокрема фенілбутазол, фенітоїн, карбамазепін), антибіотики (тетрациклінові засоби (зокрема тетрациклін, рифампіцин, наларіксін та ефарверен), а також рослинні препарати, у яких міститься жовчійний (Hucusum Perfoliatum). Ризикова і неспівпадіння з відомими сильними інгібіторами, але вони, напевно, проявляють індукуючі властивості при застосуванні зі стероїдними гормонами.

Клінічне значення підвищення метаболізму естрогенів може призвести до зниження ефективності препарату Овестин та до зміни характеру кровотечі.
Форми випуску. суполіторії вагінальні 0,5 мг, крем вагінальний 1 мг/г.
Упаковка зберігання. Зберігати при температурі нижче 25°C в сухому, захищеному від світла місці. Зберігати в недоступному для дітей місці.
Термін придатності. 3 роки.
Категорія відпуску. без рецепта.
ОВЕСТИН суполіторії вагінальні 0,5 мг РП. № UA/2281/01/01, оформлене 05.10.2017 (рішення про державну реєстрацію лікарських засобів затверджене наказом МОЗ України від 28.09.2017 №1191)
Виробник: Келвін Фармасі, Франція.
ОВЕСТИН крем вагінальний 1 мг/г РП. № UA/2281/03/01, оформлене 09.11.2018 (рішення про державну реєстрацію лікарських засобів затверджене наказом МОЗ України від 07.11.2018 №2032)
Виробник: Аспен Фарма Сіндестаті ТМХ, Німеччина.
Власник РП: Аспен Фарма Трейдинг Лімітед, 3016 Лейк Драйв, Стивест Бізнес Кампус, Дублін 24, Ірландія
Торговельні марки ОВЕСТИН, АСПЕН, наклеїтки або використуються групою компаній Aspen©2019 Група компаній Aspen або його ліцензіар. Усі права захищені.
Запити медичної інформації: Aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk
Підтвердити при необхідності чи звернутися за інформацією про препарат та запити медичної інформації за тел. +38099202418
За додатковою інформацією звертайтеся і Представителю «Аспен Фарма Ірландія Лімітед»
01030 м. Кель, вул. Богдана Хмельницького, 19-21, поверх 5.
www.aspenpharma.com
1. Parish SJ et al. Int J Womens Health 2013; 29(5): 437-47.
2. Marz RE et al. Climacteric 2016; 19(2): 188-97.
3. Lethaby A et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016; 8.
4. Mattsson LA and Gullberg G. Acta Obstet Gynecol Scand 1983; 62: 397-401.
5. Davinci M et al. Urologia 2009; 6: 14-9.
6. Raz B and Stamm WE. N Engl J Med 1993; 329(11): 753-6.

Термін дії матеріалу до 05.2021

*Перед застосуванням препарату ОВЕСТИН обов'язково ознайомтеся з інструкцією для застосування, що додається до лікарського засобу.

ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ 5 (141)/2019

ЗАСНОВНИКИ

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П.Л. ШУПИКА
(НМАПО імені П.Л. Шупика)

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

БАХТІЯРОВА Д.О.

ЩЕРБІНСЬКА О.С.

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

*Журнал «Здоров'я жінки» реферується
Інститутом проблем реєстрації інформації
НАН України*

*Журнал «Здоров'я жінки» включено
у реферативну базу «Україніка наукова»,
а також у міжнародні наукометричні
та пошукові бази.
Статтям журналу «Здоров'я жінки»
присвоюється DOI*

РЕКОМЕНДОВАНО

Вченою радою Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Протокол № 6 від 12.06.2019.

Підписано до друку 27.06.2019.

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

**АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ
ТА ТЕЛЕФОНИ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦІВ**

Україна, 03039, м. Київ, а/с 36
Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.
Факс.: +38(044) 257-37-07
E-mail: alexandra@zdr.kiev.ua

НАШ ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС: 74598

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

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

Фотовид і друк

Друкарня «Аврорапрінт»,
м. Київ, вул. Радистів, 64, тел. +38(044) 550-52-44

© Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика, 2019
© ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка
О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук
України», 2019
© Бахтіярова Д.О., 2019
© Щербінська О.С., 2019

**НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П.Л. ШУПИКА**

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

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

Всеукраїнський науково-практичний журнал

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

ЗАСТ. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

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

ДИРЕКТОРИ ПРОЕКТУ

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

ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

І.М. Лукавенко

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

О.О. Попільнюк

РЕКЛАМА

К.О. Панова

ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР

Н.О. Вікторова

КОРЕКТОР

Л. В. Тищенко

ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

С.О. Обеднікова

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 5 (141)/2019

УЧРЕДИТЕЛИ

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

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

БАХТИЯРОВА Д.О.

ЩЕРБИНСКАЯ Е.С.

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

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

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

РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской академии
последипломного образования имени П.Л. Шупика.
Протокол № 6 от 12.06.2019.

Подписано к печати 27.06.2019.

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

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИЙ 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: alexandra@zdr.kiev.ua

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

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

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

Фотовывод и печать

Типография «Аврора-принт»,
г. Киев, ул. Радистов, 64, тел. +38(044) 550-52-44

© Национальная медицинская академия последипломного
образования имени П.Л. Шупика, 2019
© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии
Национальной академии медицинских наук Украины», 2019
© Бахтиярова Д.О., 2019
© Щербинская Е.С., 2019

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ имени П.Л. ШУПИКА

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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ HEALTH OF WOMAN

Всеукраинский научно-практический журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ДИРЕКТОРА ПРОЕКТА

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

ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ

И.Н. Лукавенко

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А.А. Попильнюк

РЕКЛАМА

Е.О. Панова

ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Н.А. Викторова

КОРРЕКТОР

Л. В. Тищенко

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

С.О. Обедникова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Т.В. Авраменко
В.А. Бенюк
О.А. Берестовой
Г. Битман (Израиль)
В.И. Бойко
Р.Г. Ботчоришвили (Франция)
Г.И. Брехман (Израиль)
Б.М. Венцковский
И.Б. Венцковская
И.Б. Вовк
Н.И. Генык
И.З. Гладчук
Е.П. Гнатко
О.В. Голяновский
О.В. Горбунова
З.М. Дубоссарская
А.Е. Дубчак
С.И. Жук
С.О. Иванюта
В.В. Каминский
А.Г. Корнацкая
И.В. Лахно
Т.В. Лещева
Л.Г. Назаренко
Л.В. Пахаренко
В.В. Подольский
В.А. Потапов
А.Г. Резников
Т.Г. Романенко
О.В. Ромашенко
Н.Н. Рожковская
А.Я. Сенчук
Н.Я. Скрипченко
А.И. Соловьев
А.А. Суханова
Т.Ф. Татарчук
Р.А. Ткаченко
В.А. Товстановская
Л.Е. Туманова
А.Г. Цыпкун
О.С. Шаповал
Е.М. Шифман (Россия)
Е.Е. Шулько
А.М. Юзько
Н.Е. Яроцкий

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 5 (141)/2019

FOUNDERS

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION (NMAPE)

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

BAKHTIYAROVA D.O.

SHCHERBINSKAYA O.S.

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

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

Journal «Health of Woman» is included in the abstracts database «Ukrainika naukova», in the international scientometric and search databases. Articles of the journal «Health of Woman» are assigned DOI

RECOMMENDED BY

Academic Council Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education
Protocol №6 from 12.06.2019.

Passed for printing 27.06.2019

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.

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: alexandra@zdr.kiev.ua

OUR SUBSCRIPTION INDEX: 74598

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

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

Imagesetter and Printing

«Aurora-print»,
Kyiv, Radistov str, 64, tel. +38(044) 550-52-44

© Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 2019

© SI «Institute of pediatrics obstetrics and gynecology named academic Elena M. Lukyanova National academy of medical sciences of Ukraine», 2019

© D.O.Bakhtiyarova, 2019

© O.S.Shcherbinskaya, 2019

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION
(NMAPE)

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

HEALTH OF WOMAN

ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ

Ukrainian scientific-practical journal

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY OF CHIEF EDITOR

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

PROJECT DIRECTORS

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

ADVERTISING DIRECTOR

I.M. Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

O.O. Popilniuk

ADVERTISEMENT

K.O. Panova

LITERARY EDITOR

N.O. Viktorova

CORRECTION

L.V. Tischenko

DESIGN AND IMPOSITION

S.O. Obednikova

EDITORIAL BOARD

T.V. Avramenko
V.O. Beniuk
V.V. Bereznyi
O.O. Berestovyi
G. Bitman (Israel)
V.I. Boiko
R.G. Botchorishvili (France)
G.I. Brekhman (Israel)
B.M. Ventskivskiy
I.B. Ventskivska
I.B. Vovk
N.I. Henyk
I.Z. Hladchuk
O.P. Hnatko
O.V. Horbunova
O.V. Holianovskiy
Z.M. Dubossarska
A.Ye. Dubchak
S.I. Zhuk
S.O. Ivanyuta
V.V. Kaminskyi
A.H. Kornatska
T.V. Leshcheva
L.G. Nazarenko
V.V. Podolskiy
V.O. Potapov
O.G. Reznikov
T.G. Romanenko
O.V. Romashchenko
N.M. Rozhkovska
A.Ya. Senchuk
Ye.M. Shiftman (Russia)
N.Ya. Skrypchenko
O.I. Soloviev
A.A. Suhanova
T.F. Tatarchuk
R.O. Tkachenko
V.O. Tovstanovska
L.Ye. Tumanova
A.G. Tsypkun
Ye.Ye. Shunko
O.M. Yuzko
M.Ye. Yarotskiy

СОДЕРЖАНИЕ 5 (141)/2019

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- Синдром Баллантайна: огляд літератури та клінічний випадок
І.В. Лахно 8

НОВОСТИ. СОБЫТИЯ

- II Міжнародний конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів» 12

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Оцінка терапевтичного ефекту прутняка звичайного (*Vitex agnus castus*, BNO 1095) при симптомах передменструального синдрому помірного та важкого ступеня у жінок в Китаї
Linlin MA, Shouqing LIN, Rong CHEN, Ying ZHANG, Fengling CHEN, Xiuli WANG 17

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

- Опыт применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой
В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец, О.С. Побединская, Е.В. Зыков 22
- Изменения маточно-плацентарной гемодинамики при кесаревом сечении и пути ее оптимизации
Л.Г. Назаренко, В.С. Фесенко, Е.В. Козьмук, А.М. Настенко 26
- Pathogenetic treatment strategies in nulliparous women with ovarian endometriomas
O.S. Shapoval, L.L. Vorontsova 30

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Ефективність та прогностичне значення основних класів препаратів для лікування ішемічної хвороби серця в осіб віком понад 60 років
Г.П. Войнаровська 34
- Местные эстрогены в лечении вагинальной атрофии
А.В. Попков 38

- Вплив партнерських пологов на адаптаційні можливості роділей
І.А. Усевич 42

- Репродуктивний потенціал жінок із матковим фактором безплідності
Околох Онієка Гібсон, О.М. Макаручук, М.І. Римарчук, О.М. Островська 45

АКУШЕРСТВО

- Мультимодальна періопераційна аналгезія кесарева розтину
О.В. Голяновський, О.А. Лоскутов, А.А. Падалко, Т.Ю. Дашенко 49
- Особливості деяких ультразвукових показників у вагітних з єдиною пупковою артерією плода
О.В. Красовська, В.П. Лакатош, О.Я. Слободяник, І.В. Гужевська, В.О. Ткалич 54
- Поширеність різних типів психологічної домінантності та особливості психоемоційного стану у жінок з плацентарною дисфункцією
Н.В. Якимчук, О.М. Макаручук, М.І. Римарчук, Л.М. Вакалюк, О.М. Островська 59
- Аспекти прегравідарної підготовки жінки з привичним невынашиванием беременности и приобретенной формой тромбофилии
Ю.П. Вдовиченко, Н.А. Фирсова, В.В. Максимова 63

ГИНЕКОЛОГИЯ

- Особенности течения миомы матки в постменопаузальный период
М.А. Гарашова, Э.М. Алиева 69

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

- Тести біохімічних маркерів для допомоги в діагностиці передчасних пологів у жінок із непошкодженими плодовими оболонками
Національний інститут охорони здоров'я та удосконалення медичного обслуговування (The National Institute for Health and Care Excellence – NICE) 73

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

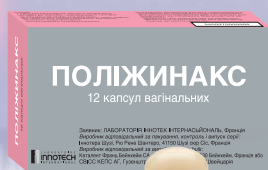
Бактерії
Грам +



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 вводити інтравагінально (попередньо відірвавши кінець капсули) перед сном протягом 6 днів після.

РП Поліжинакс (UA) 019301/01 Наказ МОЗ 29.12.14 № 1019
РП Поліжинакс Вірго (UA) 072540/01 Наказ МОЗ 07.08.14 № 445

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. 25

флебодія

600 МГ діосмін

Дві проблеми – одне рішення!

Пролонгована дія



Полегшення симптомів лімфовенозної недостатності^{1,2,3}

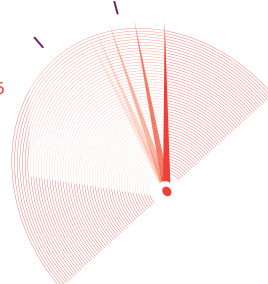
біль • тяжкість • трофічні розлади

1 таблетка
на добу

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

біль • набряк • кровотеча

3 таблетки
на добу



Флеботонік та ангіопротектор³

1. R. Barbe Etude de la durée d'action du Diovenor avec contrôle par pléthysmographie, Tribune médicale, 1988, n°270, p49-50.

2. Cazaubon M. et al. Etude comparative d'acceptabilité, d'efficacité et de tolérance de deux formes galéniques de diosmine 600 mg, dans le traitement des symptômes de la maladie veineuse chronique. Angiologie, 2011, vol.63, n°2.

3. SmPC Phlebodia 600 mg (diosmin). Im-coated tablet.

4. Chauvenet M., Libeskind M. Intérêt de la diosmine d'hémisynthèse dans la poussée hémorroïdaire aiguë. Essai multicentrique randomisé en double insu versus placebo. Rev Fr Gastro-Enterol 1994; 303; 3-8.

5. Kestmanovic 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 діосміна безводного чистого 600 мг. Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код АТС С05С А03. Показання для застосування: для полегшення симптомів, обумовлених лімфовенозною недостатністю, таких як відчуття важкості 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 кошеняль червону А (E 124). Препарат звичайно не рекомендується застосовувати у період годування груддю. Побічні ефекти. Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж. Рідко можливі диспептичні розлади, головний біль.

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.

TABLE OF CONTENTS №5 (141)/2019

DISTANCE LEARNING

- Ballantyne syndrome: a review of literature and a clinical case report**
I.V. Lakhno 8

NEWS. EVENTS

- 2nd International Congress «Reproductive health: multidisciplinary approach to continuing medical education of doctors»** 12

FOREIGN STUDIES

- Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate-to-severe premenstrual syndrome with Vitex agnus castus (BNO 1095) in Chinese women**
Linlin MA, Shouqing LIN, Rong CHEN, Ying ZHANG, Fengling CHEN, Xiuli WANG 17

TOPICAL ISSUES

- Experience with Polygynax used in the treatment of vulvovaginitis caused by the aerobic and mixed microflora**
V.E. Radzinsky, I.M. Ordiyants, O.S. Pobedinskaya, E.V. Zykov 22
- Changes of the utero-placental hemodynamics during the cesarean section and the way of its optimization**
L. Nazarenko, V.S. Fesenko, E.V. Kozmuk, A.M. Nastenko 26
- Pathogenetic treatment strategies in nulliparous women with ovarian endometriomas**
O.S. Shapoval, L.L. Vorontsova 30

FOR PRACTICING PHYSICIANS

- The efficacy and prognostic value of the main classes of drugs for the treatment of ischemic heart disease in persons over 60 years**
G.P. Voynarovskaya 34
- Local estrogens in the treatment of vaginal atrophy**
A.V. Popkov 38

Influence of partner childbirth on adaptation opportunities of women in labor

- I.A. Usevych 42

Reproductive potential of women with uterous infertility factor

- Okoloh Onieka Gibson, O.M. Makarchuk, M.I. Rymarchuk, O.M. Ostrovska 45

OBSTETRICS

Multimodal perioperative analgesia for caesarean section

- O. Golyanovsky, O. Loskutov, A. Padalko, T. Dashchenko 49

Features of some ultrasonic indicators in pregnancy with single umbilical artery

- O.V. Krasovska, V.P. Lakatosh, O.Y. Slobodyanyk, I.V. Guzhevska, V.O. Tkalich 54

The prevalence of different types of psychological dominant and psycho-emotional state in women with placental dysfunction

- N.V. Yakymchuk, O.M. Makarchuk, M.I. Rimarchuk, L.M. Vakalyuk, O.M. Ostrovska 59

Aspects of low training ratio women's preparation with the usual miscarriage of pregnancy and the acquired form of thrombophilia

- Yu.P. Vdovichenko, N.O. Firsova, V.V. Maximova 63

GYNECOLOGY

Clinical features of uterine fibroids in the postmenopausal period

- M.A. Garashova, E.M. Aliyeva 69

INTERNATIONAL PROTOCOLS

Biomarker tests to help diagnose preterm labour in women with intact membranes

- The National Institute for Health and Care Excellence – NICE 73



Bionorica®

Біль у грудях?

Мастодинон®

препарат №1 у лікуванні доброякісних захворювань молочних залоз¹

усуває напругу і набряк молочної залози²

зменшує рівень пролактину, доведено плацебо-контрольованими дослідженнями³



Мастодинон®. Показання для застосування. У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодія (нагрудина і більючість молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 1 таблетці двічі на день (вранці і ввечері) з невеликою кількістю води. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. Екстракт плодів прутняка звичайного може впливати на лактацію. **Побічні ефекти.** При застосуванні препаратів, що містять плоди прутняка звичайного у подібних випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції (включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запаморочення).
1. Источник: данные MDM за 1-3 квартал 2017
2. Wuttke W. et al. Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus castus haltigen Arzneimittel. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569-574; Halaska et. al. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a vitex Agnus castus extract: results of a placebo controlled double blind study. The breast 1999, 8, 175-181
3. Wuttke W. et al. Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus castus haltigen Arzneimittel. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569-574
Мастодинон®. Кралл оральні. Р.П. № UA/62239/01/01 від 13.05.17. **Мастодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.П. № UA/62239/02/01 від 13.07.18.
Виробник: Біонорика (Німеччина).

Розкриваючи силу рослин

Порушення менструального циклу?

Циклодинон®

нормалізує менструальний цикл¹

відновлює гормональну рівновагу²

не містить гормонів³



Циклодинон®. Показання. Порушення менструального циклу і/або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла. **Застосування.** Препарат приймають по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання.** Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до плодів прутняка 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 прутняка звичайного, повідомлялось про такі симптоми, як головний біль, свербіж або шлунково-кишковий дискомфорт, який проявляється нудотою, болем у ділянці шлунка. Можливі прояви підвищеної чутливості у вигляді висипу, кропив'янки, набряку Квінке, утруднення дихання та ковтання.
1. В.П. Сметник, Л.Б. Бутарева Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва. Журнал «Проблеми репродукції», том 11, 5/2005, стр. 50-54
2. W.Wuttke et al 1997, Geb Fra 57, 569-574
3. Інструкція для медичного застосування препарату **Циклодинон®. Кралл оральні.** Р.П. № UA/0267/01/01 від 24.01.19. **Циклодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.П. № UA/0267/02/01 від 24.01.19.
Виробник: Біонорика (Німеччина).
ТОВ «Біонорика», Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095. тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.
Для розширення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



Синдром Баллантайна: огляд літератури та клінічний випадок

І.В. Лахно

Харківська медична академія післядипломної освіти

Проведено аналіз даних літератури та наведено клінічне спостереження дзеркального синдрому. Продемонстровано, що провідну роль у розвитку даного патологічного стану відіграє порушення функції плаценти. Високий рівень перинатальної смертності є підставою для подальшого вивчення цієї патології.

Ключові слова: дзеркальний синдром, система «мати-плацента-плід», перинатальна патологія.

Дзеркальний синдром був уперше описаний шотландським акушером Джоном Вільямом Баллантайном у 1892 році. Для цього патологічного стану характерна наявність набряків у матері, водянки плода і збільшення у розмірах плаценти (також за рахунок набряку) [2]. Частота виникнення дзеркального синдрому становить приблизно один випадок на 3000 вагітностей [10]. Оскільки існують схожі клінічні симптоми з прееклампсією (ПЕ), то реальна поширеність синдрому Баллантайна може бути вищою.

Існує ціла низка захворювань, які вражають систему «мати-плацента-плід» і проявляються у виникненні дзеркального синдрому. Серед них можна виділити деякі групи, що відрізняються за етіологічним фактором.

Перша група характеризується розвитком серцевої недостатності внаслідок анемії плода на тлі інфекції Parvovirus B19, фетального еритробластиозу (найчастіше внаслідок резус-конфлікту), аутоімунної тромбоцитопенії та хвороби Барта (тяжка форма альфа-таласемії, яка майже завжди призводить до летальних наслідків) [3].

До другої групи слід віднести усі випадки, пов'язані з високим серцевим викидом на тлі виникнення шунта при хоріоангіомі або синдромі міжблизнюкового перетікання [4].

У третій групі розвиток дзеркального синдрому може бути зумовлений вродженими вадами розвитку плода (синдромом СНАОС – вродженою обструкцією верхніх дихальних шляхів), аневризмою вени Галена, крижово-куприковою тератою або аритмією плода [10].

Диференціальну діагностику проводять у разі розвитку прееклампсії. Для останньої характерна наявність набряків у матері (80–100%), артеріальної гіпертензії (60–100%), протеїнурії (20–56%) та анемії (20–46%) [3]. Надмірне збільшення маси тіла та альбумінурії виявляють при обох захворюваннях. Однак для пацієнток із дзеркальним синдромом характерною є гемодилуція, що підтверджується низкими значеннями гематокриту [11]. У деяких випадках прееклампсія має поєднаний характер, тобто виникає на тлі дзеркального синдрому. Це погіршує наслідки для матері та плода [8]. Описаний навіть випадок еклампсії у жінки із синдромом Баллантайна [9].

Існують інші патогенетичні особливості, що дозволяють відрізнити дзеркальний синдром від прееклампсії. Більшість дослідників є прихильниками плацентарної теорії дзеркального синдрому. Згідно з нею синдром Баллантайна розвивається на тлі збільшення у розмірах плацентарної тканини, гідропічної дистрофії ворсинок хоріона, персистенції клітин Лангханса, гіперфункції та незрілості трофобласта, що супроводжується значним збільшенням рівня хоріонічного гонадотропіну [5]. У протилежність цьому прееклампсія виникає на тлі недостатньої інвазії позаворсинчастого трофобласта у стінки спіральних судин

матки, що призводить до гіпоплазії та дисфункції плаценти, а також може супроводжуватися синдромом затримки росту плода [6]. Ендотеліальна дисфункція є одним з первинних патогенетичних ланцюгів прееклампсії, а при дзеркальному синдромі може виникати вторинно у разі поєднання з прееклампсією. Ішемія плацентарної тканини при синдромі Баллантайна також виникає вторинно внаслідок гіповаскуляризації ворсинок хоріона на тлі набряку плацентарної тканини [11]. Це призводить до зниження продукції ангіогенних речовин з групи судинного ендотеліального фактора росту, а також збільшення синтезу і вивільнення у системний кровотік антиангіогенних речовин, які провокують ендотеліальну дисфункцію, гіперкоагуляцію, синдром системної запальної відповіді та генералізований судинний спазм [3].

Отже, порушення функції плаценти відіграє тригерну роль у патогенезі як прееклампсії, так і дзеркального синдрому. Однак при прееклампсії ці зміни мають первинний характер.

Диференціальна діагностика зазначених вище станів відіграє значну роль у подальшому прогнозуванні наслідків і розробленні стратегії лікування. Деякі випадки водянки плода є курабельними завдяки фетальній хірургії або достроковому розродженню. У разі виникнення тяжкої прееклампсії до 24 тиж вагітності єдиною опцією є термінове її переривання [10]. Існує досвід фетоскопічного лазерного лікування синдрому міжблизнюкового перетікання. У деяких випадках було встановлено наявність змін плацентарної тканини, які були характерними для дзеркального синдрому [4]. Це підтримує плацентарну теорію синдрому Баллантайна. «Територія» екс-донора була зоною синтезу молекулярних медіаторів, які призводили до набряку плаценти, водянки плода і клінічних проявів, схожих на прееклампсію. В одному дослідженні було встановлено відхилення від нормального рівня розчинних Flt-1, ендотеліну-1, 8-ізопростану, активіну А, деяких адгезивних молекул і фактора Віллебранда [6]. Ще у I триместрі вагітності можливо прогнозувати розвиток прееклампсії завдяки вивченню рівня ангіогенних речовин (фактора росту плаценти, плацентарного протеїну А, хоріонічного гонадотропіну) і особливостей кровотоку у маткових артеріях за даними ультразвукової доплерометрії [4, 5]. У свою чергу, проведення ультразвукового дослідження дозволяє діагностувати дзеркальний синдром завдяки виявленню водянки плода [10].

Сучасні стратегії діагностики та лікування синдрому Баллантайна базуються на наступних даних. Усього було проаналізовано 74 публікації з наукометричної бази Pub Med, що налічували 113 випадків синдрому Баллантайна [1]. Середній гестаційний термін, у якому було діагностовано дзеркальний синдром, становив 27 тиж±30 днів. Не встановлено впливу на наслідки для плода ранньої чи пізньої діагностики дзеркального синдрому. Також не мала впливу на перинатальні показники ізольована або синхронна діагностика патологічних проявів з боку матері або плода. З боку матері провідними симптомами були набряки (84%) та артеріальна гіпертензія (60,1%). Водянка плода (94,7%) і набряк плаценти (62,8%) були найчастішими ультразвуковими знахідками. Фетоскопічні втручання in utero для корекції водянки та(або) анемії плода, а також індукція пологів покращували перинатальні наслідки. Перинатальна смертність становила 67,26%.

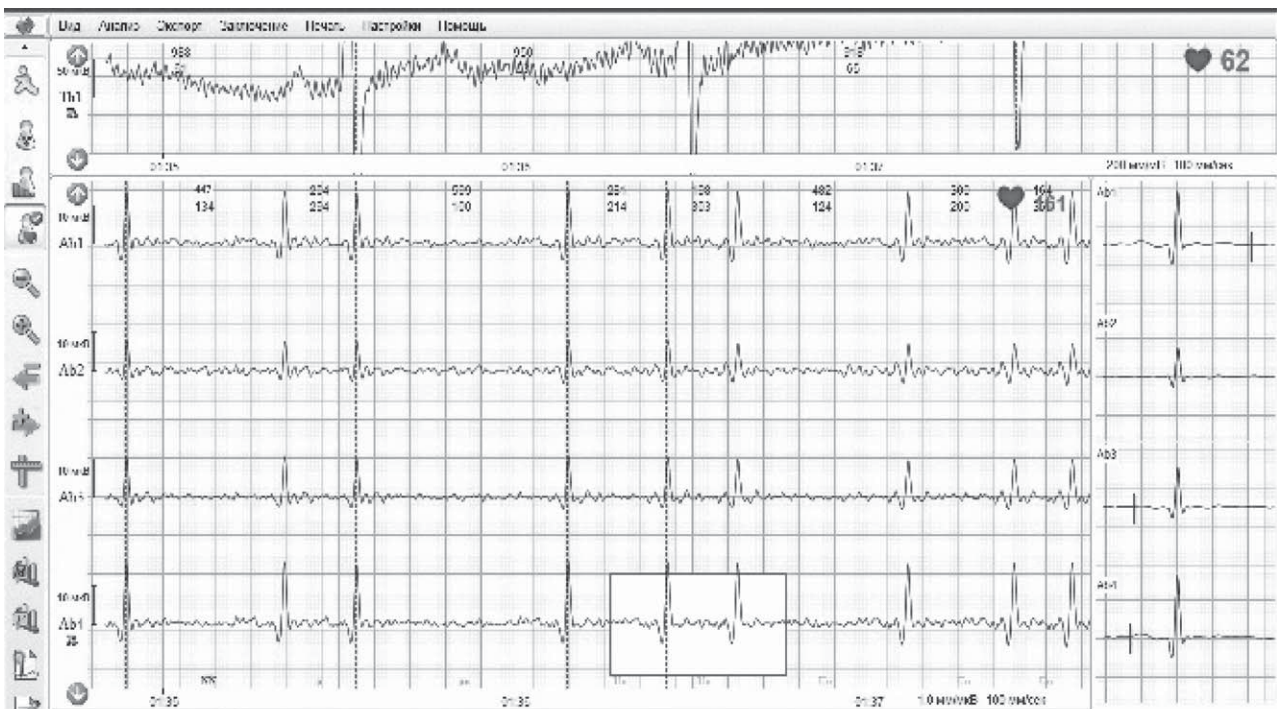


Мал. 1. Атриовентрикулярна блокада другого ступеня за даними неінвазивної електрокардіографії

Лікування дзеркального синдрому проводять згідно з встановленою причиною виникнення цього стану, маючи на увазі як лікування матері, так і плода. Дуже важливою є корекція ендотеліальної дисфункції. За наявності міжблизнюкового перетікання, вад розвитку або новоутворень плода і плаценти, які підлягають оперативному лікуванню, слід вирішувати питання про втручання фетоскопічним шляхом. Дуже важливою проблемою є встановлення показань до до-

строкового розродження у разі водянки плода, відсутності серцевої недостатності з підвищеним серцевим викидом і анемії плода [3, 10]. Лікування материнських ускладнень у формі артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності проводять шляхом призначення діуретиків, антагоністів кальцію і β-блокаторів [1].

Клінічний випадок. Цей випадок частково представлений у статті, що була присвячена діагностиці аритмії плода [7].



Мал. 2. Аритмія плода на тлі лікування соталолом за даними неінвазивної електрокардіографії

Першовагітна 22 років у терміні гестації 31 тиж була госпіталізована у відділення патології вагітності з приводу загрози передчасних пологів і аритмії плода. У пацієнтки визначали набряки нижніх кінцівок. Не було встановлено значних відхилень лабораторних показників з боку матері. За даними ультразвукової цервікометрії довжина шийки матки становила 18 мм.

Був проведений «гострий» токоліз розчином гексопреналіну сульфату, курс профілактики респіраторного дистрес-синдрому бетаметазоном. Під час ультразвукового дослідження було встановлено наявність фібриляції предсердь, пов'язаної з атріовентрикулярною блокадою другого ступеня з проведнням 2:1. Частота скорочень предсердь становила 353 на 1 хв, а шлуночків серця – 176 на 1 хв. Установлено наявність водянки плода без структурних аномалій. Було проведено неінвазивну електрокардіографію плода на обладнанні Кардіолаб Бебікард («ХАІ- Медика», Харків, Україна). Відзначено відсутність зубців P. На ритмограмі можна також бачити випадіння ударів (мал. 1).

Було розпочато трансплацентарну атаку соталолом у дозі 80 мг чотири рази на добу. З приводу відсутності ефекту було

проведено подальше збільшення дози соталолу до 120 мг двічі та 80 мг один раз протягом доби, потім навіть 80 мг двічі та 120 мг двічі протягом доби. Пробне трансплацентарне лікування не мало жодного ефекту. Відновити серцевий ритм не вдалося (мал. 2). Токолітична терапія також не зупинила пологову діяльність.

Пацієнтка народила через природні пологові шляхи живого недоношеного хлопчика з масою тіла 2100 г, довжиною 40 см у стані за шкалою Апгар 3→5 балів. Новонароджений проходив лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. Діагноз фібриляції предсердь був підтверджений. У немовляти розвинулася картина синдрому поліорганної недостатності. Застосування соталолу і аміодадону не привело до нормалізації серцевого ритму. Дитина померла на 4-у добу. Стан породіллі був задовільний. Набряки регресували за кілька днів після пологів.

Наведений приклад демонструє важливість проблеми синдрому Баллантайна. Наявність несприятливого перинатального наслідку повинно стимулювати пошук шляхів до покращання ранньої діагностики та лікування дзеркального синдрому.

Синдром Баллантайна: обзор литературы и клинический случай И.В. Лакно

Проведен анализ данных литературы и приведено клиническое наблюдение зеркального синдрома. Продемонстрировано, что ведущую роль в развитии данного патологического состояния играет нарушение функции плаценты. Высокий уровень перинатальной смертности является основанием для дальнейшего изучения этой патологии.

Ключевые слова: *зеркальный синдром, система «мать–плацента–плод», перинатальная патология.*

Ballantyne syndrome: a review of of literature and a clinical case report I. V. Lakhno

The review of literature and a case report of mirror syndrome were performed. The main role of the placental lesions in the pathogenetic scenario was shown. The high level of the perinatal pathology is a reason for the continual search in the field.

Key words: *mirror syndrome, a system of «mother–placenta–fetus», perinatal pathology.*

Сведения об авторе

Лакно Игорь Викторович – Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последилового образования, 61176, г. Харьков, Салтовское шоссе, 264. E-mail: igorlakhno71@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Allarakia S, Khayat HA, Karami MM, Aldakhil AM, Kashi AM, Algain AH, Khan MA, Alghifees LS, Alsulami RE. Characteristics and management of mirror syndrome: a systematic review (1956-2016). J Perinat Med. 2017 Dec 20;45(9):1013-1021.
- Ballantyne JW. The disease and deformities of the fetus. Edinburgh: Oliver & Boyd; 1892.
- Braun T, Brauer M, Fuchs I, Czernik C, Dudenhausen JW, Henrich W, Sarioglu N. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. Fetal Diagn Ther. 2010; 27(4): 191–203.
- Chimenea A., Garcia-Diaz L., Calderón A.M., Heras M.M.L., Antiniolo G. Resolution of maternal mirror syndrome after successful fetal intrauterine therapy: a case series. BMC Pregnancy Childbirth. 2018;18(1):85.
- Espinoza J., Romero R., Nien J.K., Kusanovic J.P., Richani K., Gomez R. A role of the anti-angiogenic factors VEGFR-1 in the “mirror syndrome” (Ballantyne’s syndrome) J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2006; 19: 607–613.
- Hobson SR, Wallace EM, Chan YF, Edwards AG, Teoh MWT, Khaw AP. Mirroring preeclampsia: the molecular basis of Ballantyne syndrome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 6:1-6.
- Lakhno I, Behar JA, Oster J, Shulgin V, Ostras O, Andreotti F. The use of non-invasive fetal electrocardiography in diagnosing second-degree fetal atrioventricular block. Matern Health Neonatol Perinatol. 2017; 3: 14.
- Mathias CR, Rizvi C. The diagnostic conundrum of maternal mirror syndrome progressing to pre-eclampsia - A case report. Case Rep Womens Health. 2019;23:e00122.
- Mangoub FE, Bouhou RA, Idri Z, Kouach J, Guelzim K, Rahali DM. [Ballantyne syndrome complicated by eclampsia: about a case and literature review]. Pan Afr Med J. 2018; 30: 238.
- Navarro-Perez Silvia F., Corona-Fernandez Karen. Significant clinical manifestations in Ballantyne syndrome, after a case report and literature review: recognizing preeclampsia as a differential diagnosis. Case Rep. Obstet. Gynecol. 2019;2019 (7 pages).
- Umazume T., Morikawa M., Yamada T., Minakami H. Changes in echocardiography and blood variables during and after development of Ballantyne syndrome. BMJ Case Rep. 2016 2016:bcr2016216012.

Статья поступила в редакцию 21.06.2019

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(одна або декілька правильних відповідей)

1. Дзеркальний синдром, або синдром Балантайна, характеризується:

- Появою набряків (анасарки) у матері, водянки плода і збільшенням у розмірах плаценти
- Аритмією матері та плода
- Гемолізом еритроцитів у матері та плода.

2. Провідна теорія виникнення дзеркального синдрому:

- Нейрогуморальна
- Плацентарна
- Теорія підвищення внутрішньочеревного тиску.

3. Диференціальну діагностику дзеркального синдрому проводять з:

- Прееклампсією
- Вадами розвитку плода
- Анемією плода.

4. Ендотеліальна дисфункція виникає при дзеркальному синдромі:

- Первинно
- Вторинно
- Зовсім не виникає.

5. Який метод є провідним у діагностиці дзеркального синдрому?

- Гель-хроматографія сироватки крові
- Ультразвукове дослідження
- Кардіотокографія.

6. Які порушення стану плода є характерними для дзеркального синдрому?

- Затримка росту плода

- Водянка плода
- Крижово-куприкова тератома.

7. З якою патологією можливо поєднання дзеркального синдрому?

- Слабкістю пологової діяльності
- Передчасним розривом плодових оболонок
- Прееклампсією.

8. Які втручання можуть покращити перинатальні наслідки при дзеркальному синдромі?

- Оперативна фетоскопія
- Дострокове розродження
- Використання плазмаферезу.

9. Гіповолемія є характерною для:

- Дзеркального синдрому
- Прееклампсії
- Анемії вагітних.

10. Зниження гематокриту є характерним для:

- Дзеркального синдрому
- Гестаційної гіпертензії
- Антифосфоліпідного синдрому.

11. Чим не може супроводжуватися дзеркальний синдром?

- Артеріальною гіпертензією
- Гострою печінковою недостатністю
- Анасаркою.

12. Оперативну фетоскопію не проводять при:

- Синдромі міжблизнюкового перетікання
- Анемії плода
- Макросомії.

Журнал сертифіцирован для проведення непрерывного профессионального последипломного обучения врачей

Согласно Приказа № 484 от 07.07.2009 Министерства здравоохранения Украины «Про затвердження Змін до Положення про проведення іспитів на передатестаційних циклах»

**введена форма дистанционного обучения врачей:
обучающие лекции, в конце которых опубликованы вопросы к ним**

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

Эл. адрес: alexandra@zdr.kiev.ua

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

Необходимый минимум – 86% правильных ответов.

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

II Міжнародний конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів»

2nd
ICRH  **CME** 2019
multidisciplinary approach to



18–19 квітня 2019 р. у Києві в рамках запровадження системи безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я відбулася довгоочікувана подія – II Міжнародний конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів». Попри економічну і політичну кризу в країні, захід вже вдруге став місцем зустрічі вчених і лікарів різних спеціальностей та керівників закладів охорони здоров'я. Об'єднавши провідних спеціалістів з країн Євросоюзу – Франції, Німеччини, Швеції, Мальти, Великої Британії, Ізраїлю, а також Росії та України, конгрес продемонстрував високий рівень зацікавленості з боку представників медичної науки і практики.



Протягом двох насичених інформативних днів було розглянуто актуальні питання, які виникають під час трансформації системи охорони здоров'я і спрямовані на збереження та поліпшення репродуктивного здоров'я нації. Представники провідних міжнародних організацій і компаній ділилися накопиченим багаторічним досвідом, щоб допомогти українській медичній спільноті скоротити період реформування та становлення нової системи безперервної медичної освіти. Українські спеціалісти мали унікальну можливість отримати інформацію з перших вуст та безпосередньо взяти участь у процесі реформування післядипломного професійного розвитку лікарів України.

За підтримки організаторів заходу – Міністерства охорони здоров'я України, Громадської організації «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів» і Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика – учасники конгресу окрім великої кількості корисної інформації отримали мотивацію до подальшого розвитку та стимулювання реформування безперервної медичної освіти України відповідно до міжнародних стандартів. На сьогодні пріоритетними серед них є такі:

- отримання лікарями збалансованої освіти, яка ґрунтується на засадах доказової медицини, а навчальний процес вільний від комерційного впливу;
- інформація має задовольняти реальні освітні потреби лікаря;
- лікарі повинні проходити перевірку отриманих/засвоєних знань та мати можливість оцінити якість, актуальність і практичність отриманих знань;
- безперервна професійна освіта повинна підтримуватись та заохочуватись роботодавцем.

До організаторів конгресу долучились спонсори і партнери – відомі вітчизняні і міжнародні компанії. Ексклюзивний партнер заходу – компанія АБВОТ, головні спонсори – Kusum, Glad Pharm, офіційні партнери: компанії Bionorica, Pfizer, Organosyn, Dr. Reddy's, Bayer, Arterium, Mili Healthcare, GSK, Delta Medical, Takeda, Laboratoire Innotech International, Poipharma, CSD, AMAXA, лабораторія ДІЛА, Aqua Melan, Rost Group, Recordati, Zandra, Alvogen, Mibe LLC Ukraine, Київський вітамінний завод, Solgan, World Medicine.

Інформаційне наповнення заходу запроваджував перший акредитований організатор безперервної медичної освіти в Україні – Група компаній МедЕксперт.

Аналіз сучасної демографічної ситуації та її динаміки у багатьох країнах світу протягом останніх років свідчить про наявність глибокої демографічної кризи, яка не обійшла і нашу країну, тому проблема охорони материнства і дитинства набуває сьогодні великого значення. Якими досягненнями пишається світова й українська медицина для зміцнення репродуктивного потенціалу? Які нововведення чекають на лікарів і пацієнтів? Чи змінилися підходи до лікування поширених хвороб? Які інноваційні розробки для профілактики, діагностики та лікування найближчим часом посядуть гідне місце у вітчизняній медичній практиці? Протягом декількох днів учасники конгресу мали змогу отримати відповіді на ці та інші нагальні запитання.

На офіційній церемонії відкриття Конгресу з вітальними словами виступили організатори заходу. Керівники НМАПО імені П.Л. Шупика – ректор академік **Юрій Вороненко** і перший проректор професор **Юрій Вдовиченко** – у своїх виступах підкреслили, що співробітники академії спрямовують свою діяльність на збереження здоров'я нації, у тому числі і репродуктивного, та беруть активну участь



у реалізації національної політики щодо її зміцнення. Важливим критерієм якості надання медичної допомоги населенню є відповідний кваліфікаційний рівень лікарів, тому проведення подібних заходів із залученням провідних зарубіжних науковців є необхідною умовою для покращання стану здоров'я людей, а обмін знаннями та практичним досвідом дозволяє впроваджувати прогресивні підходи до ведення пацієнтів.

Директорка Департаменту охорони здоров'я Київської міської ради **Валентина Гінзбург** зазначила, що цей напрям є пріоритетом не тільки для МОЗ України, а й для кожної медичної установи в нашій державі. І хоча в Україні є законодавча база для збереження та підтримання репродуктивного здоров'я населення, яка відповідає міжнародним нормам, ще існує багато проблем в акушерсько-гінекологічній сфері, які потребують вирішення, а проведення такого заходу – чудова нагода для пошуку шляхів щодо удосконалення всієї системи охорони здоров'я. Директорка побажала гостям і учасникам конгресу плідної роботи, ефективних діалогів, а головне – свіжих ідей та рішень, втілення яких стане реальним внеском у розбудову та процвітання вітчизняної системи охорони здоров'я.

Почесний гість конгресу німецький професор із Франкфуртського університету **Франк Лувен** відзначив зусилля його організаторів, які вкотре забезпечують високий рівень проведення науково-практичних заходів такого рівня. Директор європейського перинатального центру наголосив на необхідності реформування медичної освіти лікарів на шляху досягнення поставлених цілей, у тому числі завдяки обміну досвідом впровадження інноваційних підходів у діагностиці та лікуванні захворювань жіночої репродуктивної системи й аналізу результатів останніх досліджень щодо найбільш гострих питань сучасної репродуктології.

Конгрес – це міжнародна міждисциплінарна платформа для підвищення кваліфікації, тому в умовах технічного прогресу найважливішою є наявність різних видів навчання: симпозиуми, конференції, дискусії, круглі столи, майстер-класи тощо. Це допомагає задовольнити потреби лікаря в освіті, спростити доступ до навчальних матеріалів і, як наслідок, забезпечити постійне підвищення його компетенції. Протягом двох днів доповіді учасників конгресу було представлено у межах профільних секцій, де обговорювали новаті, обмінювались досвідом щодо того, як адаптуватися до нових умов і налагодити якісну роботу під час реформування галузі. Було гаряче, цікаво й конструктивно.



В обговоренні найбільш актуальних питань медицини мали змогу не тільки перейняти досвід експертів міжнародного рівня, а й висловити власну позицію. Серед запрошених гостей міжнародні фахівці були вражені українською гостинністю та готовністю організаторів безперервного медичного навчання в Україні, МОЗ України та українських лікарів брати участь у процесі реформування та приєднання до світової медичної спільноти.

Тематика представлених під час основної частини конгресу доповідей була цікавою і різноплановою. Сучасні світові тенденції з питань трансплантації матки висвітлює професор **Світлана Жук**, навівши оригінальні приклади щодо пересадки органу, технічних та етичних нюансів цієї проблеми. І хоча на сьогодні пересадка матки залишається експериментальною процедурою зі значними ризиками для обох осіб, які беруть участь в інтересах реципієнта, 14 пологів за 5 років – багатообіцяючий результат. Професор **Сергій Дубров** розповідав про лікування артеріальної гіпотонії, зумовленої спінальною анестезією, з наведенням рекомендацій Міжнародного консенсусу 2017. Проаналізувавши структуру анестезій під час кесарева розтину (КР), з яких більшість припадає на спінальну, анестезіолог наголосив на перевагах та недоліках цього виду знеболювання, а також детально висвітлив методики виконання, застосовувані препарати, питання профілактики і лікування ускладнень.

Англійська колега професор Королівського коледжу **Лаура А. Меґі** представила декілька доповідей, присвячених проблемам екстрагенітальної патології у клінічній практиці акушерів-гінекологів. Підкресливши, що гестаційний діабет (ГД) тривалий час був спірним діагнозом з міжнародними модифікаціями щодо методів скринінгу та діагностичних критеріїв, автор своїм виступом розставила сучасні акценти з цих питань, конкретизувала особливості тактики ведення при ГД, можливі наслідки для матері і плода, а також наголосила на пріоритетних питаннях для

клінічної практики та наступних досліджень. В іншій доповіді професор навела систематизований огляд міжнародних клінічних протоколів з управління гіпертонічними розладами під час вагітності, що мають як узгоджені моменти, з якими можуть працювати практичні лікарі та вчені для розроблення перевірених стандартів, так і неузгоджені, які слід вивчати у майбутньому.

Бурхливі дискусії викликали у колег виступи під час круглого столу «*Кесарів розтин: за і проти*». Професор з Німеччини **Франк Лувен** детально зупинився на оновлених доказових рекомендаціях ВООЗ, яка б'є на сполох: кількість пологів шляхом КР стає дедалі більшою, а необхідності в цьому немає. Прагнучи зменшити число хірургічних пологів, нове керівництво ВООЗ розгортає програму навчання для майбутніх матерів та їхніх сімей, готує клінічні рекомендації для медичних установ, а також фінансові стратегії, які б однаково оплачували вагінальні пологи і КР. Німецький колега вважає, що вагітність та пологи – природні процеси, які можуть перебігати без ускладнень, тому збільшення кількості КР, в основному без медичних причин, асоціюється з підвищеним ризиком для матері і дитини. Чому ця тенденція лякає лікарів і який вихід із даної ситуації – розбиралися акушер-гінеколог, неонатолог і анестезіолог.

Так, головний лікар міського пологового будинку м. Харкова професор **Лариса Назаренко** згодна з німецьким колегою щодо позицій ВООЗ, які вочевидь прозорі і зрозумілі: КР ефективно рятує життя матері і немовляти, але тільки тоді, коли ця операція необхідна за медичними показаннями. Успішний результат пологів у будь-якій рододопомічній установі залежить від багатьох факторів, серед яких основними залишаються професіоналізм і терпіння лікарів та акушерок, а також злагодженість роботи чергового персоналу. На думку професора-неонатолога **Єлизавети Шуцько**, народження шляхом КР без медичних по-



ненням, ТМА може визначати прогноз матері і дитини (іноді вкрай несприятливий). Для повного відновлення здоров'я пацієнток необхідні своєчасна діагностика та адекватне лікування. Однак, на думку автора, сьогодні цьому перешкоджає недостатня поінформованість лікарів різних спеціальностей, насамперед нефрологів і акушерів-гінекологів, про цю групу захворювань, особливості і характер перебігу під час вагітності та у ранній післяпологовий період. Ось чому їхнє вивчення в акушерській практиці нині стає першочерговим завданням, вирішення якого дозволить змінити прогноз та зберегти життя багатьом жінкам та їхнім нащадкам.

казань підвищує ризик порушення постнатальної адаптації новонародженого, не є гарантією його здорового розвитку і потребує ретельного спостереження та медичної допомоги. Відомий анестезіолог професор **Руслан Ткаченко** підкреслив, що не слід забувати і про вибір виду анестезії під час КР та можливі ускладнення, на які наражаються жінки, що народжують не природним шляхом. Фахівець детально зупинився на перевагах і недоліках анестезіологічних посібників, що дозволить слухачам оптимізувати вибір методу знеболювання у кожному окремому випадку.

Примирити дискурсантів і знайти «золоту середину» зумів професор **Олег Голяновський**, який віртуозно модерував сесію і виступив із власною доповіддю, в якій ознайомив слухачів з основними принципами профілактики ускладнень при кровотечах під час КР, перевагами профілактичних інноваційних технологій (аргоново-плазмова коагуляція тканин) та унікальними розробками очолюваної кафедри – алгоритмами діагностики та розродження при КР. Також доповідач зазначив, що в період реформування медичної освіти серед багатьох факторів, які сприяють зниженню частоти планового КР, великого значення набувають підвищення додипломної підготовки лікарів, проведення циклів тематичного удосконалення, а також майстер-класів для лікарів акушерів-гінекологів з відпрацюванням практичних навичок.

Представник російської школи анестезіологів професор **Єфим Шифман** двічі виступав перед колегами. В одній з його доповідей йшлося про підсумки міжнародного консенсусу щодо застосування під час операції КР утеротоніків – важливого аспекту профілактики і лікування післяпологових кровотеч. Автор деталізував особливості належного їхнього використання під час КР і з урахуванням позицій доказовості представив рекомендовані дози, показання і протипоказання, а також ризики потенційних побічних ефектів. У другій доповіді мова йшла про ведення пацієнток з тромботичною мікроангіопатією (ТМА), яка на сьогодні є однією з проблемних зон у сучасному акушерстві та гінекології. Не будучи специфічним акушерським усклад-

Протягом двох насичених інформативних днів відбулось чимало майстер-класів, на яких учасники конгресу обмінювались практичним досвідом щодо найбільш актуальних питань в акушерстві та гінекології. Так, професор зі Львова **Віра Пирогова** на прикладах дійсних клінічних випадків провела майстер-клас про кровотечі та біль у ранні терміни вагітності, під час якого акцентувала увагу слухачів на діагностичному алгоритмі і виборі лікувальної тактики для уникнення викидня, підвищеної втрати кро-



ві та запобігання пізніх гестаційних ускладнень. Ще один майстер-клас «Лікувально-діагностичний алгоритм психогенної аменореї з позицій міждисциплінарного підходу», який провели професори акушер-гінеколог **Тетяна Татарчук** і психотерапевт **Олег Чабан**, мав на меті оцінити з медичних і психологічних позицій особливості надання гінекологічної допомоги жінкам зі скаргами на порушення менструального циклу. Наголошуючи, що аменорея – це не самостійний діагноз, а симптом, який свідчить про зміни у системі репродукції, зумовлені різними фізіологічними або патологічними причинами, доповідачі акцентували увагу на лікуванні, яке у першу чергу повинно бути спрямоване на ліквідацію стресового чинника.

Конгрес став справжньою платформою для науковців та лікарів-практиків, які займаються всебічним вивченням

впливу гормонів на жіноче здоров'я. У широкоформатній дискусії з цих питань брали участь не тільки провідні міжнародні та вітчизняні корифеї, але й молоді талановиті фахівці. У доповіді «Гормони і безпека молочних залоз» висвітлено погляди акушера-гінеколога **Наталії Педаченко** і лікаря-мамолога-онкохірурга **Дениса Помічука** на рак грудної залози (РГЗ) – найпоширенішого типу раку і найчастішої причини смертності від нього серед жінок у всьому світі. У веденні таких пацієнток важливою є узгоджена взаємодія різних спеціалістів. Саме гінеколог разом з онкологом визначають патогенез захворювання у конкретної пацієнтки і розробляють тактику спостереження та лікування.

Ще з давніх часів визначення жіночої краси у будь-якому віці поєднувало її духовне і фізичне здоров'я. Коли жінка молода, вона сповнена здоров'я, сил і надії на продовження свого роду. Із часом в житті кожної з представниць прекрасної статі виникає фізіологічний перехідний період, протягом якого на тлі вікових змін в організмі домінують інволютивні процеси у репродуктивній системі, що характеризуються зниженням генеративної і менструальної функцій внаслідок генетично запрограмованого згасання і припинення функціонування яєчників. Про цей період, який називають клімактерієм або менопаузою, говорили професор Мальтійського університету **Марк Брінкат**, професор-онколог **Олексій Ковальов**, шведська колега професор **Ангеліка Хілберг**. Вони ознайомили слухачів з оновленими міжнародними клінічними рекомендаціям, що стосуються менеджменту менопаузи в цілому та менопаузальної гормональної терапії (МГТ) зокрема. Доповідачі представили огляд сучасних методів терапії клімактеричних розладів, гормональні та альтернативні алгоритми лікування даної патології з метою профілактики серцево-судинних захворювань, остеопорозу, хвороби Альцгеймера та покращання якості життя жінок. Хоча нині накопичений чималий досвід застосування МГТ, одним зі стримувальних моментів у призначенні є два онкологічних питання, які до сьогодні залишаються дискусійними: чи можливе збільшення ризику виникнення злоякісних пухлин, особливо РГЗ і раку статевих органів, на тлі вживання гормональних препаратів і чи можна їх призначати жінкам, які перенесли лікування з приводу раку різних локалізацій.

До дискусії про роль гормонів у жіночому здоров'ї приєднався відомий англійський фахівець професор **Рой Холбург**, який розповідав про оваріальний резерв як основної складової комплексного поняття «репродуктивний потенціал жінки» та можливості його збереження у сучасному світі у світлі загальної тенденції відкладати народження дітей до віку 30+. Умови сучасної цивілізації, високий рівень стресового фактора, відкладання народження дітей зумовлюють збільшення відсотку безплідних пар і зростаючу потребу у допоміжних репродуктивних технологіях (ДРТ). Який вік вважати критичним для репродукції? Як оцінити ризик передчасного старіння яєчників? Як зберегти стратегічний природний запас ооцитів? Відповіді на ці та інші запитання намагались знайти зарубіжні і вітчизняні колеги під час дискусії.

Про міждисциплінарну співпрацю задля добра пацієнток говорили і професор онкогінеколог **Наталія Володько**, яка висвітлила сучасні підходи до скринінгу раку яєчників, і провідний науковий співробітник Національного інституту раку **Наталія Лигурда**, яка на своєму майстер-класі об'єднала всіх зав'язятих прихильників кольпоскопії. Фахівець з патології шийки матки підкреслила, що під час обстеження шийки матки у вагітних слід пам'ятати про зміни, які відбуваються саме під час вагітності і можуть ускладнювати виконання діагностичних процедур та впливати на клінічну інтерпретацію даних, а своєчасне виявлення та лікування патологічних процесів має велике значення у

збереженні репродуктивного здоров'я жінки і профілактиці раку шийки матки.

У ході конгресу поставали глобальні питання, на які спеціалісти намагались отримувати відповіді аби покращити результати загальної праці медиків. Так, про глобальні інновації у контрацепції розповідав французький колега **Давід Серфаті**, а вітчизняний спеціаліст головний лікар медичного центру «Мати та дитина» **Володимир Котлик** знайомив учасників конгресу з питаннями розроблення та провадження оптимального методу підготовки ендометрія до імплантації при ЕКЗ у жінок репродуктивного віку з найпоширенішою трубно-перитонеальною формою безплідності. Колега з Ізраїлю **Геннадій Бітман** стримано розповідав про переваги та недоліки сучасних імплантатів (вагінальна сітка) при корекції пролапсу тазових органів з наведенням детальних рекомендацій основних міжнародних досліджень з цієї проблеми, а провідний вітчизняний фахівець Центру естетичної і реконструктивної хірургії **Тетяна Шевчук** емоційно і натхненно презентувала сучасні тренди та досягнення у косметогінекології при інтимному омолодженні.

Лікарі обмінювались думками і переймали досвід колег, проводили мозкові штурми з проблем жіночого здоров'я, спільно розбирали низки неоднозначних ситуацій і знаходили оптимальні рішення. У процесі народжувалася істина – це здорово!

Професор фармакології **Ганна Зайченко** зосередила увагу учасників конгресу на проблемі передчасних пологів, навела детальну класифікацію сучасних токолітичних засобів для і профілактики РДС плода, показання до застосування кожного токолітичного препарату і можливі побічні дії як для матері, так і дитини. Про дієтологію, нутритивну підтримку і методи відновлення вітамінодефіциту в акушерстві та гінекології розповідала член асоціації дієтологів України **Наталія Міхньова**. Представлені для обговорення власні дослідження спеціаліста клініки «Ісіда-IVF» (Україна) лікаря-гемостазіолога **Наталії Фірсової** про патогенетичне значення материнської та фетальної тромбофілії у розвитку репродуктивних втрат викликали бурхливу дискусію зі шквалом запитань щодо ролі генетичної і придбанної тромбофілії в етіопатогенезі типових акушерських ускладнень.

Апофеозом заходу став майстер-клас «Складний пацієнт: особливості комунікації з Google-поінформованими і «перебіжчиками». Шляхи досягнення успіху», який провели професор **Інна Гогунська** та експерт Ради Європи, міжнародний бізнес-тренер **Олександр Мешалкін**. Представлені передові знання з демонстрацією цікавих клінічних ситуацій щодо взаємодії між лікарем і пацієнтом викликали бурю овацій. Спеціалісти обговорювали такі важливі і нагальні питання, як деонтологія і етика лікарської діяльності, мистецтво бесіди та психологічний вплив лікаря на пацієнта, взаємини між якими, засновані на довірі, підтримці, розумінні, співчутті і повазі, є запорукою успішного лікування.

Високий професійний рівень події дозволив фахівцям підвищити рівень кваліфікації, обмінятися досвідом, ознайомитися з міжнародними досягненнями, представити інноваційні розробки, які вже найближчим часом будуть впроваджуватися у практику охорони здоров'я в Україні. Група компанії МедЕксперт висловлює подяку представникам МОЗ України та НМАПО імені П.Л. Шупика за підтримку та активну позицію у процесі реформування безперервної медичної освіти. Наша спільна мета – через постійний професійний розвиток та самовдосконалення лікарів покращити якість надання медичної допомоги населенню України.

Підготувала О.М. Гончук

Оцінка терапевтичного ефекту прутняка звичайного (*Vitex agnus castus*, BNO 1095) при симптомах передменструального синдрому помірного та важкого ступеня у жінок в Китаї

Лін-лін МА (Linlin MA)¹, Шоуцин ЛІНЬ (Shouqing LIN)¹, Жун ЧЖЕНЬ (Rong CHEN)¹, Ін ЧЖАН (Ying ZHANG)¹, Фенлін ЧЖЕНЬ (Fengling CHEN)¹, Сюлі ВАН (Xiuli WANG)²

¹Відділення акушерства та гінекології, лікарня Пекінського медичного університету, Пекінський медичний університет, Китайська академія медичних наук

²Пологовий будинок і дитяча лікарня району Пінгу у м. Пекін, Китай

Австралійський і Новозеландський журнал акушерства і гінекології (Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology) 2010; 50: 189–193. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2010.01137.x

Мета: оцінити терапевтичний ефект екстракту прутняка звичайного (*Vitex agnus castus*, VAC, BNO 1095) при передменструальному синдромі (ПМС) у жінок в Китаї.

Дизайн. Це було проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, що проводили у Китаї. Пацієнти, які відповідали критеріям участі, отримували екстракт VAC або плацебо протягом трьох циклів. Симптоми були задокументовані у щоденнику ПМС (ЩПМС, PMSD) – щоденній шкалі оцінки, що складалася з 17 пунктів. Основною змінною ефективності було зменшення відсотка за шкалою 17 симптомів, задокументоване у ЩПМС протягом лютеїнової фази третього циклу лікування.

Результати. Усього включено 67 пацієнок, яких було випадково розподілено до групи VAC або групи плацебо. З них 64 пацієнтки завершили дослідження (31 порівняно з 33). Для усіх 17 симптомів спостерігалось значне покращання при застосуванні VAC, ніж при застосуванні плацебо ($P < 0,05$), за винятком спазмів нижніх відділів живота ($P > 0,05$).

Заключення. Прутняк звичайний (*Vitex agnus castus*) є більш ефективним, ніж плацебо, у лікуванні ПМС помірного та важкого ступеня у жінок в Китаї, особливо при симптомах негативного ефекту та безсоння.

Ключові слова: передменструальний синдром, зменшення відсотка показника симптомів, *Vitex agnus castus*.

Передменструальний синдром (ПМС) – це дуже поширений циклічно-залежний розлад здоров'я. Його поширеність, про що свідчить досвід різноманіття симптомів, оцінюється приблизно на рівні 30,4–87% [1–5] у жінок репродуктивного віку. Було описано безліч симптомів, але найбільш типовими є швидка втомлюваність, напруження у м'язах, дратівливість, різкі зміни настрою, тривожність, депресія, болісна чутливість і відчуття переповнення у грудях, зміна апетиту, здуття живота, набряк кінцівок, біль у грудній клітці, біль у малому тазі, біль у спині, свербіж тощо [6–9].

Існують деякі традиційні фітозасоби, які використовуються при ПМС, серед яких екстракт плодів *Vitex agnus castus* (VAC) застосовується найдовше і є найбільш дослідженим фітопрепаратом. Дофамінергічні ефекти екстракту VAC BNO 1095 були доведені у дослідженнях на тваринах і у клінічних випробуваннях [10, 11].

Екстракт *Vitex agnus castus* був використаний у декількох плацебо-контрольованих дослідженнях [12–16]. Ці дослідження підтвердили, що VAC полегшує симптоми ПМС

без помітних побічних ефектів. Ми зосереджуємося на полегшенні проявів ПМС помірного та важкого ступеня у жінок в Китаї і розрізняємо, чи існує відмінність у різних симптомах.

МЕТОДИ

Умови

Проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження проводили з лютого 2005 року до січня 2007 року у Центрі гінекологічної ендокринології та жіночій консультації лікарні Пекінського медичного університету у місті Пекін, Китай. Використовували сліпе розподілення по групах і пронумеровані емності. Клінічне дослідження було схвалене Державним управлінням з контролю за якістю медикаментів і продуктів харчування Китаю (SFDA). Протокол дослідження та форма інформованої згоди для пацієнтів були схвалені Комісією з питань етики лікарні Пекінського медичного університету.

Пацієнти

Потенційних пацієнок набирали за допомогою рекламних оголошень у лікарняних бюлетенях, направлення лікарів та усної реклами.

Критерії включення були такими:

- Здорові жінки в передменопаузі віком від 18 до 45 років.
- Регулярні менструальні цикли тривалістю 22–35 днів за останні 12 місяців.
- Сума балів за шкалою самооцінки СПМН (PMTS) ≥ 18 під час першого та другого візитів.
- Середня сума балів за шкалою ЩПМС (PMSD) в лютеїнової фази (за сім днів до менструації), що засвідчила збільшення принаймні на 16 балів порівняно з фолікулярною фазою (з третього дня по дев'ятий день в менструальному циклі) протягом двох циклів у період скринінгу.

Критерії виключення були такими:

- Застосування гормональних контрацептивів, гормонів гіпоталамусу, гормонів гіпофіза або їхніх інгібіторів, нейролептиків, антидепресантів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну або інгібіторів пролактину протягом попередніх шести місяців.
- Лікування психічних розладів.
- Наявність таких ендокринологічних захворювань, як цукровий діабет, гіпо-/гіпертиреоз, пухлина гіпофіза.
- Хронічне захворювання нирок або печінки.

- Ендометриоз.
- Доброякісні або злоякісні захворювання грудної залози.
- Будь-яке планове хірургічне втручання.
- Вагітність, запланована вагітність або лактація.
- Будь-яке лікування передменструальних симптомів.
- Середня сума балів за шкалою ЩПМС (PMSD) понад 20 балів у фолікулярній фазі та/або понад 15 балів під час «безсимптомної фази» (тобто 6–19-й дні циклу).

Методи збору даних

Скринінговий опитувальник (SQ), який використовували для скринінгу потенційних пацієнок з ПМС, був створений на підставі Керівництва з діагностування та статистичного обліку психічних розладів, четверте видання [17], та включав 11 пунктів. Пацієнтки мали відповідати «так» або «ні».

Шкала самооцінки синдрому передменструального напруження (СПМН, PMTS) [18] – це опитувальник з 36 пунктів, що містить основні симптоми ПМС, на які даються відповіді «так» (1) або «ні» (0). Це інструмент самооцінки, і альфа Кронбаха становила 0,93 [18].

Щоденник передменструального синдрому (ЩПМС, PMSD) використовували для діагностики та моніторингу симптомів ПМС, він також був інструментом самооцінки. Це опитувальник (одна сторінка), у якому використано чотирибальну шкалу оцінювання симптомів: від «відсутній» (0) до «тяжкого ступеня» (3), і складається він з 17 пунктів з факторними шкалами, що вимірюють негативні ефекти (перепади настрою, депресія-смуток, напруженість-дратівливість, тривожність-нервозність, гнів-агресія-нестриманість і напади плачу), затримку рідини в організмі (набряк кінцівок, відчуття переповнення – болісної чутливості у грудях, здуття живота, головний біль і втомлюваність), харчування (підвищений або знижений апетит, потяг до солодощів або солоного), біль (спазми у нижніх відділах живота, генералізована ломота та біль й біль у попереку) й безсоння. Його використовували для жінок у Європі з ПМС помірної тяжкості [19].

СПМН та ЩПМС (PMTS, PMSD) – це версії англійською мовою. У пілотному дослідженні були використані процеси перекладу та зворотного перекладу. Група експертів з психічного здоров'я та у галузі гінекології прийняла остаточне рішення щодо китайської версії після перевірки надійності. Альфа Кронбаха китайської версії СПМН (PMTS) становила 0,77. Достовірність тесту та повторного тесту становила 0,64. Альфа Кронбаха китайської версії ЩПМС (PMSD) у фолікулярній фазі та лютеїновій фазі становила відповідно 0,88 і 0,92, а альфа Кронбаха чотирифакторних шкал у фолікулярній фазі – 0,89, 0,72, 0,77 і 0,65, а в лютеїновій фазі – 0,82, 0,87, 0,94 і 0,90. Достовірність тесту та повторного тесту перевіряли як у фолікулярній фазі, так і в лютеїновій фазі. Кореляція лютеїнової фази становила 0,5 ($P < 0,01$) і 0,42 ($P < 0,01$) – у фолікулярній фазі (Shouqing Lin, дані не опубліковані).

Змінні ефективності

Відсоток зниження визначали як різницю у показниках симптомів між третім циклом і вихідним показником/показником симптому на вихідному рівні. Основною змінною ефективності було зменшення відсотка показника 17 симптомів, зареєстроване у ЩПМС протягом лютеїнової фази.

Вторинні змінні ефективності включали:

- Показник 17 симптомів під час лютеїнової фази у третьому циклі лікування.
- Рівень пролактину у сироватці протягом лютеїнової фази у третьому циклі лікування.

Процедура збору даних

Було проведено три фази дослідження, а саме: фаза скринінгу, фаза підготовки та фаза лікування (ФЛ). Досвідчені гінекологи проводили скринінг на потенційний ПМС за допомогою SQ. Потенційна пацієнтка повинна була мати принаймні одну відповідь «так» у перших чотирьох пунктах і принаймні чотири відповіді «так» у всіх 11 пунктах. Демографічні дані також були зібрані під час фази скринінгу. Двоциклове (цикл -1 і цикл 0) проспективне документування щоденних симптомів і два запланованих візити (перший візит був проведений на день 1–3 циклу 0, а другий – на останній день 5±2 циклу 0) були необхідні для підтвердження ПМС помірного або тяжкого ступеня, а саме – фази підготовки. Пацієнтки, які відповідали критеріям участі, були включені до ФЛ, яка включала три менструальних цикли (цикли 1, 2 і 3) і три візити (третій, четвертий і п'ятий візити, які проводили на день 1–3 циклів 1, 2 і 3). ЩПМС заповнювали ввечері, включаючи тяжкість симптомів, дотримання режиму терапії, несприятливі побічні ефекти, лікарські засоби, окрім досліджуваного, та менструальні кровотечі. Візит припинення участі було заплановано на перші десять днів першого циклу після дослідження. Рівень сироваткового пролактину визначали протягом останніх трьох-сімох днів циклу 0 і циклу 3.

Статистичні аналізи

Усі дані обробляли і аналізували за допомогою програмного забезпечення SPSS13.0 (SPSS Institute, Чикаго, штат Іллінойс, США).

Зіставність двох груп щодо демографічних даних та характеристик оцінювали за допомогою t-критерію та критерію хі-квадрат на незалежних зразках. Щодо оцінки симптомів, то однофакторний дисперсійний аналіз був використаний для визначення різниці у відсотках зниження показників симптомів та рівня пролактину у сироватці між двома групами.

Терапевтичний ефект VAS при ПМС

Аналіз усіх рандомізованих пацієнтів відповідно до призначеного лікування не проводили, а популяція аналізу складалася з тих учасників, які мали принаймні одне вихідне значення та одне значення після вихідного рівня і вживали будь-який лікарський засіб.

Лікарський засіб

Екстракт VAS, BNO 1095, був наданий компанією «Біонорика АГ», Німеччина, у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою, і вводився перорально один раз на добу протягом ФЛ. Кожна таблетка містить 4,0 мг висушеного спиртового (70%) екстракту VAS (що відповідає 40 мг лікарської рослинної сировини) та ідентична лікарському засобу Агнукастон®/Циклодинон® («Біонорика АГ», Ноймаркт, Німеччина), серія № 0411288041. Жінки в групі плацебо отримували ідентичні таблетки без лікарського засобу.

РЕЗУЛЬТАТИ

У цілому 126 жінок пройшли скринінг для участі у дослідженні, і 67 жінок, які відповідали критеріям включення, були розподілені до групи лікування (33 пацієнтки) або групи плацебо (34 пацієнтки) за допомогою схеми рандомізованих блоків. Під час ФЛ три пацієнтки відмовилися від подальшої участі; причинами були вимоги пацієнок (лікування – 1, плацебо – 1) та побічні ефекти (лікування – 1, плацебо – 0). Побічним ефектом, який відзначила одна пацієнтка у групі лікування, була тривала менструа-

ція, інших спостережуваних небажаних явищ не було. Усі 67 пацієнток надали демографічні та характеристичні дані на вихідному рівні, з яких 65 надали дані про ефективність (потік учасників протягом дослідження).

Демографічні та характеристичні дані обох груп узагальнені у табл. 1, статистичних відмінностей не було. Вік пацієнтів коливався від 21 до 44 років. Не виявлено значущих відмінностей у показнику за шкалою ЩПМС та рівні пролактину у сироватці крові (табл. 2).

Під час лютеїнової фази третього циклу лікування відсоток зниження всіх показників симптомів у групі лікування був значно вищим, ніж у групі плацебо, за винятком спазмів у нижніх відділах живота (табл. 3).

У групі лікування відсоток зниження показників 17 симптомів коливався від 80,1% до 92,46% і спостерігалася значна різниця між симптомами ($P=0,001$). Найбільше зменшився симптом генералізованої ломоти та болю, за яким йшли депресія-смуток, головний біль, напади плачу, напруженість-дратівливість, біль у попереку, гнів-агресія-нестриманість і тривожність-нервозність. Відсоток зменшення відчуття переповнення – болісної чутливості у грудях, втомлюваності та здуття живота виявився відносно нижчим у групі лікування, але залишався вище 80%.

У групі плацебо відсоток зниження показників 17 симптомів коливався від 48,95% до 73,7%, а між симптомами існувала значуща різниця ($P=0,042$). Спазми у нижній частині живота, генералізована ломота та біль, посилений або знижений апетит, потяг до солодощів або солоної їжі та біль у попереку продемонстрували значне зменшення при застосуванні VAS. Симптоми, що належать до негативного ефекту, нівелювалися відносно менше, наприклад, тривожність-нервозність, напруженість-дратівливість, напади плачу, депресія-смуток.

Таблиця 1

Демографічні та характеристичні дані двох груп на вихідному рівні

Показник	Група лікування	Група плацебо
Кількість пацієнток	33	34
Вік (років)	36,8±6,8	35,3±6,7
Зріст (см)	159,7±5,4	161,6±4,8
Маса тіла (кг)	56,3±7,4	57,6±7,3
Анамнез менструацій		
Вік першої менструації (років)	13,7±1,2	13,4±1,4
Тривалість циклу (днів)	29,2±2,2	29,3±1,6
Тривалість кровотечі (днів)	5,9±1,3	5,8±1,2
Анамнез вагітностей		
Акушерський анамнез		
0 (%)	12,1	29,4
1 (%)	27,3	29,4
2 (%)	24,2	20,6
3 (%)	27,3	11,8
≥4 (%)	9,1	8,7
Кількість пологів в анамнезі		
0 (%)	30,3	38,2
1 (%)	66,7	61,8
2 (%)	3,0	0

Таблиця 2

Сума балів за шкалою Щоденника передменструального синдрому (ЩПМС), шкала 17 симптомів та рівень пролактину у сироватці крові на вихідному рівні

Показник	Група лікування	Група плацебо	P
Сумарний показник за ЩПМС (PMSD)	29,38±7,63	28,76±8,23	0,752
Симптоми			
Різкі зміни настрою	2,117±0,523	2,097±0,507	0,873
Депресія-смуток	1,939±0,614	1,815±0,709	0,447
Напруженість-дратівливість	2,167±0,513	1,924±0,521	0,057
Тривожність-нервозність	2,108±0,558	1,958±0,608	0,296
Гнів-агресія-нестриманість	2,138±0,635	2,000±0,714	0,416
Напади плачу	1,522±0,821	1,294±0,899	0,290
Набряк кінцівок	1,671±0,846	1,515±0,850	0,468
Болісна чутливість-відчуття переповнення у грудях	2,169±0,683	2,029±0,734	0,424
Здуття живота	1,830±0,662	1,766±0,756	0,724
Спазми у нижніх відділах живота	1,332±0,905	1,235±0,875	0,664
Генералізована ломота та біль	1,437±0,937	1,251±0,987	0,435
Біль у попереку	1,808±0,800	1,849±0,822	0,841
Головний біль	1,419±0,786	1,567±0,877	0,482
Утомлюваність	1,996±0,570	2,248±0,538	0,067
Підвищений або знижений апетит	1,576±0,775	1,555±0,765	0,911
Потяг до солодощів або солоної їжі	1,442±0,848	1,399±0,773	0,831
Безсоння	1,031±0,795	1,353±0,895	0,128
Рівень пролактину у сироватці крові (мМО/л)	337,43±228,28	332,49±206,72	0,926

Відсоток зменшення 17 симптомів протягом лютеїнової фази третього циклу лікування у двох групах

Симптом	Група лікування	Група плацебо	P
Різкі зміни настрою	0,8634±0,2826	0,5312±0,5830	0,000
Депресія-смуток	0,9162±0,2130	0,5275±0,6018	0,000
Напруженість-дратівливість	0,8867±0,2636	0,5213±0,6364	0,000
Тривожність-нервозність	0,8681±0,2837	0,4895±0,6427	0,000
Гнів-агресія-нестриманість	0,8737±0,2875	0,5462±0,6230	0,000
Напади плачу	0,8968±0,2800	0,5261±0,7303	0,000
Набряк кінцівок	0,8608±0,3694	0,5611±0,6036	0,000
Болісна чутливість-відчуття переповнення у грудях	0,8010±0,3807	0,5744±0,4823	0,000
Здуття живота	0,8201±0,3722	0,5760±0,5543	0,000
Спазми у нижніх відділах живота	0,8252±0,3584	0,7370±0,4591	0,070
Генералізована ломота і біль	0,9246±0,2079	0,6504±0,5371	0,000
Біль у попереку	0,8789±0,2888	0,6151±0,5182	0,000
Головний біль	0,8969±0,2326	0,5880±0,6744	0,000
Втомлюваність	0,8028±0,3309	0,5750±0,6065	0,000
Підвищений або знижений апетит	0,8669±0,2807	0,6308±0,6458	0,000
Потяг до солодощів або солоної їжі	0,8570±0,3280	0,6250±0,5946	0,000
Безсоння	0,8266±0,4424	0,5356±0,6641	0,000

Беручи до уваги дві вторинні змінні ефективності, показники симптомів у групі лікування були значно нижчими, ніж у групі плацебо, протягом третього циклу лікування ($P<0,05$), за винятком спазмів у нижніх відділах живота ($P=0,17$). Не спостерігалось значущої різниці у рівні пролактину у сироватці крові між двома групами ($P=0,942$); у той самий час у третьому циклі лікування не спостерігалось значного зниження рівня пролактину у сироватці крові порівняно з вихідним рівнем ($P=0,952$ порівняно з $P=0,726$).

ОБГОВОРЕННЯ

У цьому дослідженні основна увага приділяється жінкам у Китаї, які страждали на ПМС середнього та важкого ступеня. Інструментом оцінювання ефективності є версія ЩПМС для Китаю. Підкреслюємо ефект покращання за допомогою VAS (BNO 1095) для усіх симптомів, задокументованих у ЩПМС був значно більш виразним ніж у групі плацебо. Слід зазначити, що відповідь на плацебо була також статистично значною у порівнянні з вихідним рівнем, наприклад, 20% [20], 24% [12]. Така більш сильна відповідь потребує подальших досліджень із залученням більшої кількості суб'єктів та довшою фазою лікування (ФЛ).

У групі лікування відсоток зниження показників 17 симптомів у третьому циклі лікування коливався від 80,1% до 92,46%. Найбільше зменшився симптом генералізована ломота та біль, за яким йшли депресія-смуток, головний біль, напади плачу, напруженість-дратівливість, біль у попереку, гнів-агресія-нестриманість, тривожність і нервозність. Усі зазначені вісім симптомів належали до негативного ефекту або симптомів болю. Відсоток зменшення відчуття переповнення-болісної чутливості у грудях, втомлюваності та здуття живота виявився відносно нижчим, але залишався вище 80%. Ernst-Gerhard Loch відзначали, що 42% пацієнок повідомили, що вони більше не страждають на ПМС, 51% – фіксували зменшення симптомів, а 1% – відзначали збільшення кількості симптомів.

У 6% пацієнок частота симптомів не змінювалася [21]. Schellenberg [12] виявив, що у пацієнок, які отримували

прудняк звичайний, спостерігалось значне покращання за п'ятьма симптомами (дратівливість, зміна настрою, гнів, головний біль і відчуття переповнення у грудях) порівняно з тими, хто приймав плацебо; терапія не впливала на інші симптоми, включаючи здуття. В іншому дослідженні у пацієнтів, які отримували VAS, показники п'ятих симптомів зменшилися на 50% і більше: дратівливість, болісна чутливість у грудях, набряк, потяг до солодкої або солоної їжі та спазми, що були переважно фізичними симптомами [14].

У групі плацебо відсоток зниження показників 17 симптомів коливався від 48,95% до 73,7%, тоді як Freeman та Rickels [20] виявили, що у 20% пацієнок, які отримували плацебо, спостерігалось стійке поліпшення, 42% пацієнок продемонстрували часткове покращання, а 39% явно не мали покращання протягом усього періоду дослідження. Спазми у нижній частині живота, генералізований біль, посилений або знижений апетит, потяг до солодощів або солоної їжі та біль у попереку продемонстрували значне зменшення, в той час як симптоми негативного ефекту нівелювалися повільно, включаючи тривожність-нервозність, напруженість-дратівливість, напади плачу, депресію-смуток, різкі перепади настрою, гнів, агресію й нестриманість, під час цього дослідження.

Не існує значущої різниці у рівнях пролактину у сироватці крові після лікування, що суперечить результату, відповідно до якого плоди прудняка звичайного (fructus agni-casti) діють аналогічно бромокриптину у зниженні рівня сироваткового пролактину та зменшенні болю у грудях [10].

Отже, проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження за участю жінок у Китаї виявило, що VAS BNO 1095 був більш ефективним, ніж плацебо, практично для всіх симптомів, зареєстрованих у ЩПМС для жінок з ПМС помірного та важкого ступеня, особливо для симптомів негативного впливу. Можливо, це також відобразило деякі особливості ПМС у жінок в Китаї [22]. Подальші дослідження за участю більшої кількості пацієнтів і з більшою тривалістю лікування можуть забезпечити більш детальні переваги VAS BNO 1095 у жінок з ПМС у Китаї.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Johnson SR, McChesney C, Bean JA. Epidemiology of premenstrual symptoms in a nonclinical sample. I. Prevalence, natural history and help-seeking behavior. *J Reprod Med* 1988; 33: 340–346.
2. Singh BB, Berman BM, Simpson RL, Annchild A. Incidence of premenstrual symptoms and remedy usage: a national probability sample study. *Altern Ther Health Med* 1998; 4: 75–79.
3. Zhao G, Wang L, Qu C. Prevalence of premenstrual syndrome in reproductive women and its influential factors. *Clin J Obstet Gynecol* 1998; 33: 222–224.
4. Qiao M, Zhang Z, Xu X, Han X, Ci Y, Ye Q. Epidemiological survey on syndromes distribution in PMS. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med* 1997; 3: 31–33.
5. Steiner M. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: guidelines of management. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 45: 459–468.
6. Keye WR Jr. General evaluation of premenstrual symptoms. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 30: 396–407.
7. Mortola JF. Issues in the diagnosis and research of premenstrual syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35: 587–598.
8. Ramcharan S, Love EJ, Fick GH, Goldfien A. The epidemiology of premenstrual symptoms in a population-based sample of 2650 urban women: attributable risk and risk factors. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 377–392.
9. Angst J, Sellaro R, Merikangas KR, Endicott J. The epidemiology of premenstrual psychological symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 110–116.
10. Kilicdag EB, Tarim E, Bagis T et al. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85: 292–293.
11. Wuttke W, Gorkow C, Jarry H. Dopaminergic compounds in *Vitex agnus castus*. In: Loew RN, Darmstadt D, eds. *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*. Heidelberg: Steinkopff Verlag, 1995; 81–91.
12. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with *agnus castus* fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001; 322: 134–137.
13. Halaska M, Beles P, Gorkow C, Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus castus* extract: results of a placebo-controlled double-blind study. *Breast* 1999; 8: 175–181.
14. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus *Vitex agnus castus* extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2003; 18: 191–195.
15. Lauritzen Ch, Reuter HD, Repges R, B ohnert KJ, Schmidt U. Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus castus*. Controlled, double-blind study vs. pyridoxine. *Phytomedicine* 1997; 4: 183–189.
16. He Z, Chen R, Zhou Y et al. Treatment for premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus*: a prospective, randomized, multi-center placebo controlled study in China. *Maturitas* 2009; 63: 99–103.
17. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn. Text Revision ed. Washington: American Psychiatric Association, 2000; 771–774.
18. Steiner M, Haskett RF, Carroll BJ. Premenstrual syndrome: the development of research diagnostic criteria and new rating scales. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 62: 177–190.
19. Thys-Jacobs S, Alvir J, Fratarcangelo P. Assessment and rating instrument: comparative analysis of three PMS assessment instruments – the identification of premenstrual syndrome with core symptoms. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31: 389–396.
20. Freeman EW, Rickels K. Characteristics of placebo responses in medical treatment of premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1403–1408.
21. Ernst-Gerhard L, Hartmut S, Normann B. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing *Vitex agnus castus*. *J Women's Health Gend Based Med* 2000; 9: 315–320.
22. Liu H, Chen R, Lin S-q, Wang X-l, Chen Y. The study of pattern of symptom expression in moderate to severe premenstrual syndrome. *Chin J Pract Gynecol Obstet* 2009; 25: 514–516.

Опыт применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой

В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец, О.С. Побединская, Е.В. Зыков

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, Москва, Россия

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА 1, 2016

Цель исследования: оценка эффективности и комплаентности применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой, у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. В исследовании включены 36 женщин репродуктивного возраста с диагнозами «аэробный вульвовагинит» и «смешанный вульвовагинит». Исследование выполнено в соответствии с международными нормативами и правилами GCP. Полижинакс назначался по 1 капсуле интравагинально перед сном в течение 12 дней. Эффективность терапии оценивали по клиническим данным, результатам расширенной кольпоскопии, рН-метрии, состоянию микробиоценоза влагалища путем определения основных групп условно-патогенных микроорганизмов методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном масштабе времени.

Результаты. Установлено, что патогенетически обоснованное назначение комбинации двух антибиотиков широкого спектра действия и антимикотика позволило проводить поливалентное лечение без негативного воздействия антибиотиков на нормальную микрофлору влагалища. На основании клинических данных обоснована эффективность 12-дневного курса лечения как наиболее оптимального для полной элиминации возбудителей и снижения частоты рецидивов. Действуя избирательно на факультативно-анаэробные микроорганизмы (*Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), Полижинакс не вызывает элиминации *Lactobacillus* spp., способствует подавлению роста аэробной микрофлоры и созданию оптимальных условий для роста собственной лактофлоры, обеспечивая колонизационную резистентность вагинального биотопа и повышая общую эффективность лечения.

Заключение. Полижинакс является препаратом выбора для лечения вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой, у пациенток репродуктивного возраста.

Ключевые слова: женщины репродуктивного возраста, вульвовагинит, аэробная и смешанная микрофлора, лечение, Полижинакс.

В настоящее время наблюдается тенденция к ежегодному росту воспалительных заболеваний женских половых органов, которые нередко имеют длительное рецидивирующее течение с хронизацией воспалительного процесса [1]. Инфекции нижних отделов половых путей составляют 57,6% в структуре всех инфекционно-воспалительных заболеваний [2].

По данным современных исследователей, в составе вагинального микробиоценоза могут присутствовать более 60 фенотипов микроорганизмов, но их набор является относительно постоянным, если женщина остается здоровой на протяжении значительного времени. Ученые неоднократно пытались доказать самостоятельную этиологическую роль

различных условно-патогенных микроорганизмов в развитии вульвовагинитов. Однако попытки поиска моновозбудителей воспалительных процессов мочепоолового тракта, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, были в дальнейшем опровергнуты исследователями, обнаружившими те же микроорганизмы у практически здоровых женщин. Таким образом, в литературе накапливалось все больше данных о полимикробном характере инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта [3].

На протяжении последних 50 лет несколько раз происходило изменение терминологии («гемофильный вагинит», «коринебактериальный вагинит», «гарднереллезный вагинит», «бактериальный вагиноз», «аэробный вагинит»), вследствие чего и по сей день среди специалистов существуют споры относительно классификации бактериальных вагинитов. Одни авторы склонны трактовать бактериальный вагиноз как неспецифический воспалительный процесс, ставя знак равенства между этим заболеванием и неспецифическим вагинитом. Другие исследователи считают бактериальный вагиноз дисбактериозом влагалища – самостоятельной нозологической формой. Относительно этиологии данного заболевания среди специалистов также нет единого мнения [4]. Однако в настоящее время большинством исследователей неспецифический бактериальный вагинит рассматривается как воспалительное заболевание, при котором изменяется соотношение строгих анаэробов к аэробам, т.е. происходит замена анаэробных видов лактобацилл, преобладающих в норме, на аэробные бактерии. По данным А. Fan и соавт. [8], аэробный вагинит был выявлен у 23,7% пациенток. В 58% случаев аэробный вагинит сочетался с другими инфекциями, такими, как вульвовагинальный кандидоз – в 30% случаев, трихомонадный вагинит – в 25% и бактериальный вагиноз – в 45%.

В последние годы появились убедительные данные о том, что полимикробные патологические состояния могут быть связаны не только с патогенными (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *M. genitalium*), но и с условно-патогенными (аэробными, факультативно- и облигатно-анаэробными) микроорганизмами. При таких заболеваниях, как уретрит, вагинит и цервицит, отчетливо прослеживается тенденция к увеличению содержания факультативно-анаэробных и аэробных микроорганизмов. Кроме того, изменяется соотношение строгих анаэробов и аэробов, при котором выделяются преимущественно представители семейств *Enterobacteriaceae* и *Micrococcaceae*. К группе микроорганизмов, не входящих в состав нормобиоценоза, ряд исследователей относят и *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* [5]. Данные микроорганизмы могут вызывать различные воспалительные заболевания урогенитального тракта, однако их присутствие в составе микробиоценоза может не сопровождаться клинической симптоматикой.

Ведущим звеном в терапии вульвовагинитов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, является назначение антибактериальных препаратов. Однако в связи с чрезвычайно широким, а порой и бесконтрольным применением системных антибиотиков во всех областях медицины, в том числе и в гинекологии, во многих странах мира в последние годы наблюдается тенденция к значительному росту устойчивости представителей аэробной микрофлоры к некоторым антибактериальным препаратам, что создает большие сложности в лечении пациенток с воспалительными процессами. Кроме того, доступность лекарственных средств в аптечной сети и связанная с этим распространенность самолечения является одной из издержек современного мира, не только дискредитирующей многие эффективные и научно обоснованные методы, но и снижающей возможности правильного подбора терапии в связи с изменением реакции организма на тот или иной препарат и, в частности, с изменением микробиоценоза влагалища [6].

Существенное место в структуре инфекций нижних отделов половых путей занимают неспецифические бактериальные вульвовагиниты, для лечения которых неоправданно широкое распространение получили антибактериальные препараты для местного применения, содержащие метронидазол и клиндамицин [2]. Действие указанных препаратов приводит к подавлению анаэробных возбудителей, что может стать причиной колонизации слизистой оболочки влагалища аэробными условно-патогенными микроорганизмами (кишечной палочкой, энтерококками, стрептококками, золотистым стафилококком). Кроме того, по имеющимся данным, большое количество рецидивов, возникающих в различные сроки после применения некоторых препаратов этой группы, в ряде случаев сохраняется и даже усугубляется дефицитом индигенной лакто- и бифидофлоры влагалища. Таким образом, в настоящее время остаются нерешенными вопросы этиологической значимости условно-патогенной микрофлоры, диагностических критериев неспецифических (аэробных) вульвовагинитов, а отсутствие регламентирующих документов по лечению пациенток с неспецифическими воспалительными процессами урогенитального тракта часто приводит к безуспешности применяемой терапии.

В данных условиях при лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой, предпочтительнее отдается локальным комбинированным препаратам, обладающим широким спектром действия в отношении нескольких видов микроорганизмов, без риска системного действия на организм. Необходимо учитывать также и то, что бактериальные вагиниты, вызванные аэробной инфекцией, характеризуются значительным снижением качества жизни подавляющего большинства женщин – у 95,6% [7].

В назначениях акушеров-гинекологов локальные препараты комплексного действия занимают первое место в категории противомикробных препаратов для лечения гинекологических заболеваний [7]. К таким препаратам относится Полижинакс – вагинальные капсулы, выпускаемый фармацевтической компанией «Лаборатория Иннотек Интернациональ» (Франция).

В состав препарата входят: неомицина сульфат (35 000 МЕ) – аминогликозид широкого спектра действия, активный в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium* spp., *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Serratia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp.), полимиксина В сульфат (35 000 МЕ) – полипептидный антибиотик с широким спектром действия в отношении грамотрицательных бактерий (*E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Haemophilus* spp.,

Klebsiella pneumoniae), нистатин (100 000 МЕ) – противогрибковый антибиотик из группы полиенов, активный в отношении грибов рода *Candida*.

А.М. Савичева, Е.В. Рыбина [5], оценивая действие препарата Полижинакс на микроорганизмы, выделенные из влагалища женщин, в опыте *in vitro* получили его высокую эффективность против большинства грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также против дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Все лактобациллы (19 штаммов), выделенные из влагалища женщин, были резистентны к антибактериальным компонентам, входящим в состав препарата [5].

Мы провели клиническое исследование по оценке эффективности препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой.

Цель исследования: оценить эффективность и комплаентность применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой, у женщин репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 36 женщин репродуктивного возраста с диагнозами «аэробный вульвовагинит» и «смешанный вульвовагинит». Исследование выполнено в соответствии с международными нормативами и правилами GCP (Good Clinical Practice).

При первичном обращении пациентки предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей, зуд, жжение. При гинекологическом осмотре и расширенной кольпоскопии у всех пациенток имели место гиперемия и отек слизистой оболочки влагалища, шейки матки и вульвы той или иной степени выраженности.

Группа стратифицирована на начальном этапе исследования (0-й визит) по следующим клиническим признакам: наличие и характер выделений, зуд, боль, жжение, гиперемия слизистых оболочек, а также по результатам лабораторных – рН-метрия, полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном масштабе времени – методов исследования, что позволило объективно оценить влияние препарата Полижинакс на водородный показатель кислотности (рН) влагалищной среды и титр лактобактерий.

Критериями включения в исследование являлись: возраст женщин от 18 до 45 лет, отсутствие специфических возбудителей или микроорганизмов с доказанной резистентностью к Полижинаксу: *Neisseria gonorrhoeae*, *Tr. vaginalis*, *Chlamydia anaerobia*, *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В); отсутствие беременности; отсутствие указаний на наличие аллергии к антибиотикам/ингредиентам препарата Полижинакс.

Критериями исключения были: наличие беременности или лактации, острые или хронические воспалительные (в стадии обострения) заболевания малого таза, сопутствующие ИППП (с манифестными проявлениями), повышенная чувствительность или индивидуальная непереносимость препарата.

Пациентки, удовлетворяющие критериям включения, подвергались тщательному общему медицинскому обследованию не позже чем за 2–3 дня до начала лечения. Оценивали общее состояние больных и какие-либо имеющиеся отклонения от нормы, которые регистрировались в индивидуальной регистрационной карте.

Препарат Полижинакс, предназначенный для настоящего исследования, использовался только в соответствии с инструкцией по его медицинскому применению и данным протоколом. Полижинакс назначался пациенткам по 1 капсуле интравагинально вечером перед сном. Курс терапии продолжался 12 дней. В процессе лечения и через 2–3 дня после его окончания (2-й визит) для оценки эффективности и

безопасности проводимой терапии изучали клинические признаки и симптомы вульвовагинита: гиперемия, отек, болезненность, наличие/отсутствие патологических выделений. Системную противовоспалительную и антимикотическую терапию на фоне лечения препаратом Полижинакс не проводили.

Эффективность терапии оценивали по следующим параметрам: динамике общего состояния и самочувствия пациенток, данным расширенной кольпоскопии, рН-метрии, оценке микробиоценоза влагалища путем определения основных групп условно-патогенных микроорганизмов методом количественной ПЦР в реальном масштабе времени. Набор реагентов Фемофлор включал: смесь для ПЦР-амплификации, специфичную для всех бактерий (общая бактериальная масса), смесь, специфичную для лактобактерий (*Lactobacillus* spp.), и смеси, специфичные для условно-патогенных микроорганизмов.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Statistica 8,0. Применялись непараметрические методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всем пациенткам проводили гинекологический осмотр и клиническую диагностику вульвовагинита до лечения и после него. По нашим данным, клинические симптомы аэробного вульвовагинита типичны, хотя и не позволяют достоверно судить о предполагаемом возбудителе заболевания. 32 (88,9%) пациентки жаловались на наличие выделений с запахом, 22 (61,1%) – зуда и жжения и 30 (83,3%) – дискомфорт. Чаще встречались пациентки с обильными выделениями – 17 (47,2%), нежели с умеренными – 16 (44,4%) и скудными – 3 (8,3%). Преобладал творожистый характер выделений – 22 (61,1%), реже наблюдались слизистые – 7 (19,4%) и гнойные – 7 (19,4%) выделения.

При динамическом контроле отмечено изменение клинической картины и субъективных ощущений (изменение характера белей, уменьшение и исчезновение раздражения, зуда, жжения). Через 24 ч после начала приема препарата улучшение в виде исчезновения боли, зуда и жжения отмечали 9 (25%) пациенток, через 48 ч – 16 (44,4%), через 72 ч – 12 (33,3%). Иначе говоря, в течение первых двух суток после начала лечения у большинства пациенток отмечалось клиническое улучшение. Конечная оценка эффективности применения препарата произведена на 12-е сутки от начала лечения. К концу лечения ни одна пациентка не предъявляла жалоб на зуд и жжение. Творожистые выделения после проведения терапии приобрели характер слизистых. Таким образом, только на основании клинических данных обоснована эффективность 12-дневного курса лечения как наиболее оптимального для полной элиминации возбудителей и снижения частоты рецидивов при аэробном и смешанном вульвовагинитах.

Нами не получены какие-либо патогномоничные кольпоскопические признаки урогенитальных инфекций. Относительно редко мы обнаруживали гиперемия слизистой оболочки влагалища и вульвы – у 16 (44,4%) пациенток, симптом «манной крупы» – у 17 (47,2%), признаки эндоцервицита – у 10 (27,8%); у 9 (25%) больных в экзоцервиксе определялись участки цилиндрического эпителия, что позволило трактовать данные изменения как эктопию. По данным контрольной кольпоскопии отмечено улучшение состояния слизистой оболочки влагалища и шейки матки (уменьшение отечности, сосудистого рисунка, гиперемии). Побочные реакции на фоне терапии не выявлены ни у одной пациентки.

Данные микробиологического исследования (рис. 1) перед началом лечения были представлены: *Candida albicans* – у 24 (66,7%) пациенток; *Streptococcus* spp. – у

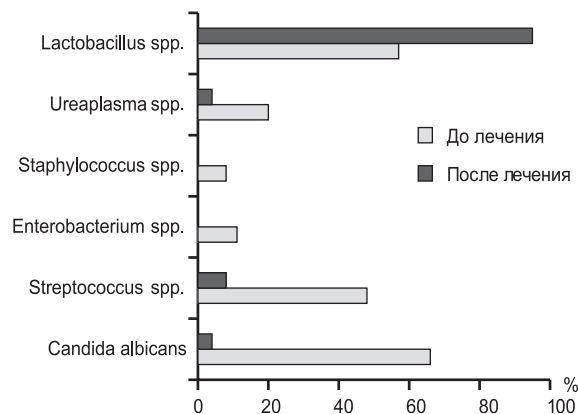


Рис. 1. Результаты микробиологического исследования у обследованных пациенток до и после лечения

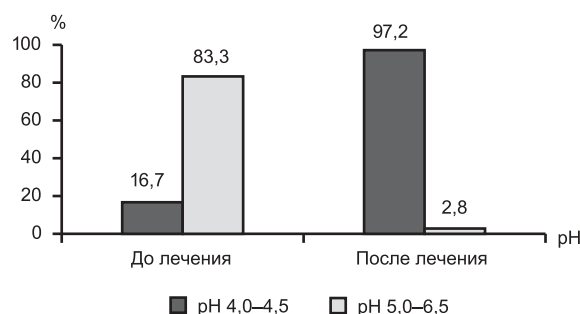


Рис. 2. pH влагалищной среды у обследованных пациенток до и после лечения

17 (47,2%); *Enterobacterium* spp. – у 4 (11,1%); *Staphylococcus* spp. – у 3 (8,3%); *Ureaplasma* spp. – у 7 (19,4%) пациенток. У 14 (38,9%) пациенток одновременно выявлены два или три возбудителя, т.е. отмечался смешанный вагинит. Под влиянием препарата Полижинакс произошла полная элиминация аэробной и грибковой микрофлоры. Важно отметить, что наряду с элиминацией факультативно-анаэробной флоры, препарат не оказывал влияния на уровень *Lactobacillus* spp. До лечения медиана концентраций *Lactobacillus* spp. составила 2×10^5 ГЭ/мл* (до лечения относительный Lg (N/ОБМ) у 29 пациенток составил 57–75%, а у 7–6–8%), а замещающие лактофлору факультативно-анаэробные микроорганизмы – 2×10^8 ГЭ/мл у всех обследованных пациенток. После лечения медиана концентраций *Lactobacillus* spp. увеличилась до $5,5 \times 10^7$ ГЭ/мл у 23 пациенток. Относительный Lg (N/ОБМ) составил 80–95%, а факультативно-анаэробные микроорганизмы достигли 0 ГЭ/мл ($p < 0,0001$).

В наших исследованиях (рис. 2) до лечения показатель pH составил 4,0–4,5 – у 6 (16,7%) пациенток, pH 5,0–6,5 – у 30 (83,3%), pH 7,0 и более не определен ни у одной пациентки, в то время как после лечения показатель pH составил 4,0–4,5 у 35 (97,2%) пациенток и у 1 (2,8%) пациентки pH >4,5. Значительное снижение pH влагалищной среды у 97,2% пациенток после лечения создает оптимальные условия для роста лактобактерий, что совпадает с мнением Е.Ф. Киры и соавторов [3]: «Чтобы делиться, лактобактериям необходим оптимальный уровень pH (кислый 3,8–4,2)...»

* ГЭ/мл – геном-эквивалент/мл – одна из единиц измерения концентрации микроорганизмов в ПЦР-диагностике.

Таким образом, применение комбинации двух антибиотиков широкого спектра действия и антимикотика в составе препарата Полижинакс позволяет проводить поливалентное лечение без негативного воздействия антибиотиков на нормальную микрофлору влагалища.

ВЫВОДЫ

1. Воздействуя избирательно на факультативно-анаэробные микроорганизмы (*Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), Полижинакс не вызывает элиминации *Lactobacillus* spp., способствует подавлению роста аэробной, грибковой микрофлоры и

созданию оптимальных условий для роста собственной лактофлоры, обеспечивая колонизационную резистентность вагинального биотопа, коррекцию биохимических параметров влагалищной среды (восстановление оптимальных значений pH) и повышая общую эффективность лечения.

2. В нашем исследовании применение препарата не вызвало нежелательных явлений и характеризовалось высокой комплаентностью.

3. Исследование показало, что Полижинакс является препаратом выбора для лечения вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой.

Experience with Polygynax used in the treatment of vulvovaginitis caused by the aerobic and mixed microflora

V.E. Radzinsky, I.M. Ordiansky, O.S. Pobedinskaya, E.V. Zykov

The objective: to evaluate the efficiency and compliance with Polygynax treatment for vulvovaginitis caused by the aerobic and mixed microflora in reproductive-aged women.

Patients and methods. The investigation enrolled 36 reproductive-aged women diagnosed with aerobic and mixed vulvovaginitis. It was conducted in accordance with international standards and GCP guidelines. A polygynax vaginal capsule was given before bedtime for 12 days. Therapeutic efficiency was evaluated by clinical, expanded colposcopic, and pH-metry findings, and the status of vaginal microbiocenosis, by determining the major groups of opportunistic microorganisms using a real-time quantitative polymerase chain reaction assay.

Results. It was established that the pathogenetically sound use of a combination of two broad-spectrum antibiotics and an antimycotic agent enabled polyvalent treatment with no negative effects of the antibiotics on the normal vaginal microflora. On the strength of clinical findings, the authors substantiated the efficiency of a 12-days treatment cycle as the most optimal method to completely eliminate pathogens and to reduce recurrence rates. Acting selectively on facultative anaerobic bacteria (*Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), Polygynax failed to eliminate *Lactobacillus* spp. and promoted the suppression of aerobic microbial growth and the creation of optimal conditions for the growth of proper lactoflora, ensuring the colonization resistance of a vaginal biotope and enhancing the total efficiency of treatment.

Conclusion. Polygynax is the drug of choice for treating vulvovaginitis caused by the aerobic and mixed microflora in reproductive-aged women. The authors declare no conflicts of interest.

Key words: reproductive-aged women, vulvovaginitis, aerobic and mixed microflora, treatment, Polygynax.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Возможность применения комплексных препаратов в лечении вульвовагинитов полимикробной этиологии. *Акушерство и гинекология*. 2012; 4: 8–11. [Dovletkhanova ER, Abakarova PR. The possibility of using complex drugs in the treatment of polymicrobial vulvovaginitis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 4: 8–11. (In Russ.)].

2. Радзинский В.Е., Ордианц И.М., Побединская О.С., Буйанова Н.В. Современные аспекты коррекции дисбиотических нарушений в гинекологической практике. *Акушерство и гинекология*. 2013; 2: 72–76. [Radzinsky VE, Ordiansky IM, Pobedinskaya OS, Buyanova NV. Current aspects of correction of dysbiotic disorders in gynecologic practice. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 2: 72–76. (In Russ.)].

3. Кира Е.Ф., Артымук Н.В., Гайтукиева Р.А., Муслимова С.З. Биоценоз и функциональная активность эпителия влагалища при местном лечении аэробного вагинита полижинаксом и тергином. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; 59: 5: 127–135. [Kira EF, Artyumuk NV, Gaitukieva RA, Muslimov SZ. Biocenosis and functional activity of the vaginal epithelium in the topical treatment of aerobic vaginitis by polygynax and tergyan. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2010; 59: 5: 127–135. (In Russ.)].

4. Кисина В.И. Вагинальные инфекции: клиническое значение и лечение. *Дерматовенерология и дерматокосметология*. 2011; 1: 28–33. [Kisina VI. Vaginal infections: clinical significance and treatment. *Dermatovenerologiya i dermatokosmetologiya*. 2011; 1: 28–33. (In Russ.)].

5. Савичева А.М., Рыбина Е.В. Оценка действия полижинакса на микроорганизмы, выделенные из влагалища женщин, в опыте in vitro. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012; 4: 104–107. [Savicheva AM, Rybina EV. Assessment of the actions of polygynax on the microorganisms isolated from the vagina in vitro experience. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2012; 4: 104–107. (In Russ.)].

6. Bohbot J.-M., Sednaoui P., Verriere F. Nystatin-Neomycin-Polymyxin B Combination: Efficacy and

tolerance as 1st-line local treatment of infectious vaginitis. 2014. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. vol. 04, no. 07, pp. 445–454.

7. Блинов Д.В. Вагинальные инфекции – от диагностики к рациональной комплексной терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2011; 5: 4: 44–47. [Blinov DV. Vaginal infections – from diagnosis to management of complex therapy. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*. 2011; 5: 4: 44–47. (In Russ.)].

8. Fan A, Yingly Y, Nv G, Huiying Z, Wang Y, Fengxia X. Aerobic vaginitis and mixed infections: comparison of clinical and laboratory findings. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013; (2): 329–335.

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 гинекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51.

Показання. Лікування вагініту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:

- бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
- рецидивуючий неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*);
- вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується застосовувати перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед абортom, встанов-

ленням внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральних обстежень, перед пологами.

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Препарат може блокувати дію місцевих сперміцидних контрацептивів. Слід мати на увазі, що Поліжинакс при одночасному застосуванні з латексним презервативом підвищує ризик розриву останнього.

Застосування у період вагітності або годування груддю. У клінічних дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостережень за вагітністю, що зазнала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Через відсутність даних щодо проникнення препарату у грудне молоко застосування цього препарату слід уникати у період годування груддю.

Спосіб застосування та дози. ПОЛІЖИНАКС. Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 діб, профілактичний курс – 6 діб. Не слід переривати курс лікування під час менструації. ПОЛІЖИНАКС ВІРГО. Необхідно надрізати загострений кінець капсули ножицями. Після цього вміст 1 капсули ввести

інтравагінально ввечері перед сном, протягом 6 днів поспіль. Не припиняти лікування під час менструації.

Побічні реакції. У поодиноких випадках виникають реакції місцевого подразнення, включаючи почервоніння, набряк, свербіж слизової оболонки піхви, контактний дерматит. Можлива наявність підвищеної чутливості у пацієнтів до допоміжного компонента препарату олії соєвої. При застосуванні препарату можливі алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок, кропив'янку.

При вагінальному застосуванні аміноглікозидів іноді проявляються побічні реакції. Але у зв'язку з короткими рекомендованими терміном лікування препаратом ризик виникнення системних токсичних ефектів (наприклад, на нерви, органи слуху) є мінімальним.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Виробник відповідальний за пакування, контроль і випуск серії: Іннотера Шуві, Франція/Innothera Chouzy, France. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Рестраційне 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

Рестраційне 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

Изменения маточно-плацентарной гемодинамики при кесаревом сечении и пути ее оптимизации

Л.Г. Назаренко^{1,2}, В.С. Фесенко¹, Е.В. Козьмук², А.М. Настенко²

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²КНП «Городской клинический родильный дом № 6», г. Харьков

Цель исследования: изучение влияния спинномозговой анестезии (СМА) на центральную гемодинамику матери и параметры кровотока в маточно-плацентарном сосудистом контуре при родоразрешении женщин с помощью кесарева сечения (КС); отработка методики оптимизации маточно-плацентарной гемодинамики.

Материалы и методы. Для отработки методики оптимизации гемодинамики матери и маточно-плацентарного сосудистого контура при проведении СМА операции КС выполнено серию ультразвуковых доплерометрических исследований у 34 женщин, которым была проведена СМА с целью обезболивания плановой операции, до начала сократительной активности матки. Оценивали параметры кровотока в маточных артериях и артерии пуповины. Измерения проводили с помощью аппарата Philips HD 11XE.

Результаты. Установлено, что при проведении СМА у женщин при обезболивании КС появляется проблема быстро наступающей и более выраженной артериальной гипотензии, по сравнению с операциями у пациенток гинекологического профиля.

Обоснована и отработана методика оптимизации гемодинамики матери и маточно-плацентарного сосудистого контура при проведении СМА операции КС путем введения минидоз окситоцина (0,1–0,5 ед.) в начале выполнения спинальной анестезии при проведении КС, что позволило улучшить степень безопасности анестезиологического пособия для матери и плода.

Заключение. Применение у беременных, находящихся под действием спинномозговой анестезии, проведенной с целью обезболивания кесарева сечения, внутривенного введения окситоцина в минидозе (0,1–0,5 ед.) предотвращает развитие ранней и выраженной артериальной гипотензии за счет уменьшения потенциальной емкости сосудистого русла матки и при этом не оказывает отрицательного влияния на состояния плода.

Ключевые слова: кесарево сечение, спинномозговая анестезия, гемодинамика.

В начале третьего тысячелетия акушерская операция кесарева сечения (КС) приобрела значение медико-социальной проблемы, что определяется ее распространенностью, влиянием на важнейшие показатели здоровья, уровень материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. Представления о пользе этой операции в медицинских кругах и среди пациентов акушерских отделений настолько преувеличены, что появление ребенка на свет путем КС воспринимается не только как альтернатива естественному рождению, но и предпочтительный способ родоразрешения.

С одной стороны, обеспечивается возможность для будущей матери исключить ответственность за участие в рождении ребенка, отсутствует потребность подготовки к родам, восприятию происходящих событий, то есть существенно облегчается задача для женщины, которая «получает» своего новорожденного в результате работы врача.

С другой стороны, КС, особенно запланированное, минимизирует ответственность врача за исход родов, не связано

с тщательным контролем и анализом акушерской ситуации, а в других случаях позволяет обойти незначительные риски без затруднений, связанных с коррекцией сократительной деятельности матки, подозрением на интранатальный дистресс плода и другие проблемы.

Вместе с тем справедливость идеологической позиции классической акушерской науки о том, что КС – противоестественный путь появления на свет, подтверждается тем, что в ходе этой операции, даже при хорошей технике, с применением современного шовного материала, возможности работать в асептических условиях с надежным анестезиологическим обеспечением, не гарантируется полное благополучие матери и ребенка.

КС сегодня не может быть отнесено к разряду технически простых и безопасных оперативных вмешательств для матери и плода, в том числе в связи с рисками, ассоциированными с анестезиологическим обеспечением [3]. И это побуждает вновь обращаться к спорным и недостаточно решенным вопросам, находящимся в сфере акушерской анестезиологии.

В последние десятилетия оптимальным методом обезболивания операции КС во всем мире признана спинальная анестезия. Такой метод обеспечивает абсолютное обезболивание для матери без введения каких-либо успокоительных средств, которые могли бы вызвать медикаментозное угнетение плода [3, 4]. Вместе с тем, как свидетельствуют данные литературы и показывает собственный клинический опыт, при проведении спинномозговой анестезии (СМА) для обезболивания при проведении КС весьма часто отмечается раннее развитие артериальной гипотензии, нередко со значительными амплитудными колебаниями. И это может быть небезопасно не только в отношении систем жизнеобеспечения матери, но и плацентарно-плодной гемодинамики, поскольку указанные изменения происходят на этапе до извлечения плода. Следует отметить, что проблема выраженной артериальной гипотензии возникает именно до извлечения плода, часто сопровождается выраженным дискомфортом, проявляющимся тошнотой, иногда рвотой, общей слабостью вплоть до развития предобморочного состояния. Примечательно, что у пациенток гинекологического профиля – небеременных женщин, которым проводят полостные операции под СМА, гемодинамика страдает крайне редко или в гораздо меньшей степени.

С учетом этих наблюдений представляется обоснованным предположить, что артериальная гипотензия на фоне СМА у женщин с доношенной беременностью развивается столь быстро и рано по сравнению с небеременными пациентками в связи с наличием у первых главной отличительной особенности – беременной матки, которая характеризуется очень хорошим кровоснабжением. В период беременности, как известно, активность кровоснабжения матки сопоставима с жизненно важными органами (сердце, мозг). Перед родами в сроке доношенной беременности в сосудах маточного контура содержится 800–1000 мл крови, из которых 80–85% протекает через маточно-плацентарный контур и только 15–20% остается в матке [5]. По данным многочисленных

наблюдений, когда извлекают плод и матка сокращается, у женщины часто отмечается кратковременная гиперемия лица и шеи, а поддерживать артериальное давление (АД) после извлечения плода становится проще, так как гемодинамика становится более стабильной. Такие изменения можно объяснить поступлением в кровеносное русло того, весьма значительного, объема крови, который покинул сократившуюся матку.

Можно допустить, что более быстрое и более выраженное снижение АД при наступлении действия СМА у беременной женщины по сравнению с небеременной происходит в значительной мере из-за того, что сосудистая сеть беременной матки, имеющая большую потенциальную емкость, под воздействием ганглионарной блокады, которая типично развивается при СМА, быстро переполняется. Таким образом, создаются условия для того, чтобы значительная часть ОЦК перераспределялась в дилатированные сосуды вследствие наступающей в зоне действия СМА ганглионарной блокады.

Следует отметить, что непростые вопросы влияния методов анестезиологического пособия на гемодинамику маточно-плацентарно-плодного сосудистого контура до настоящего времени остаются мало изученными.

Цель исследования: изучение влияния СМА на центральную гемодинамику матери и параметры кровотока в маточно-плацентарном сосудистом контуре при родоразрешении женщин с помощью КС; отработка методики оптимизации маточно-плацентарной гемодинамики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первый этап исследования. Для уточнения факта более раннего и значимого снижения АД у женщин, которым проведено обезболивание КС с помощью СМА, по сравнению с гинекологическими больными, проанализировано по 25 протоколов анестезии соответствующих контингентов пациентов. СМА при выполнении некоторых гинекологических операций проводили с использованием 3,5 мл 0,5% раствора бупивакаина с добавлением 50 мкг клофелина и 150 мкг бупренорфина, люмбальные пункции выполняли иглами «Пенкан» фирмы В/Ваун G 25 на уровне L2–L3. СМА при обезболивании КС проводили с использованием 2,7 мл 0,5% раствора бупивакаина аналогичными иглами с добавлением клофелина в дозе 50 мкг на уровне L3–L4. Оценивались:

- 1) время начала снижения АД после проведения СМА и
- 2) различие уровня систолического АД после проведения СМА в сравнении с исходным уровнем.

Второй этап исследования. Для отработки методики оптимизации гемодинамики матери и маточно-плацентарного сосудистого контура при проведении СМА операции КС выполнено серию ультразвуковых доплерометрических исследований у 34 женщин, которым была проведена СМА с целью обезболивания плановой операции, до начала сократительной активности матки. Оценивали параметры кровотока в маточных артериях и артерии пуповины. Измерения проводили с помощью аппарата Philips HD 11XE. Женщины, включенные в исследование, одобренное этическим комитетом клиники, дали на него добровольное информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Время начала проявления артериальной гипотензии после проведенной СМА при обезболивании гинекологических операций составляло в среднем 20 мин, тогда как при обезболивании КС – 2,5 мин, то есть указанный нежелательный эффект наступал в 8 (!) раз быстрее. Оценка уровня сниже-

ния АД позволила выявить разницу между исходным систолическим АД и систолическим АД при наступлении ганглионарной блокады после СМА у гинекологических пациенток в среднем на 20 мм рт.ст., а у женщин с КС – на 35 мм рт.ст. Эти изменения наступили во всех случаях на фоне коррекции АД с помощью фенилефрина, при том, что время начала коррекции гипотензии с помощью фенилефрина было разным у рассматриваемых контингентов. Таким образом, естественно, что у пациенток под СМА при обезболивании КС потребность введения фенилефрина возникала раньше и в больших дозах. В единичных наблюдениях вследствие чрезмерной корректировки гипотензии фенилефрином развилось значительное повышение АД, что сопровождалось головной болью у пациентки.

Таким образом, было отмечено, что при проведении СМА у пациенток при обезболивании КС анестезиолог сталкивается с проблемой быстро наступающей и более выраженной, по сравнению с гинекологическими пациентками с СМА, артериальной гипотензии. Причем в рассматриваемых наблюдениях снижение АД не было связано с синдромом сдавления нижней полой вены.

Следовательно, необходимыми условиями обеспечения безопасности операции КС является понимание того, какие особенности организма беременных влияют на нестабильность гемодинамики при СМА, а также поиск возможностей минимизации негативных последствий.

Внимание привлекла работа итальянского анестезиолога Пьеро Торрони (Civitanova Marche Community Hospita), который в 2016 г. предложил метод профилактики быстрого и раннего развития артериальной гипотензии у женщин с доношенной беременностью, которым проведена СМА с целью обезболивания КС. Сущность метода заключается в том, что сразу после выполнения СМА женщине на операционном столе до начала операции вводят внутривенно минимальную дозу окситоцина (0,5 ед.). Данный эффект – отсутствие артериальной гипотензии в ответ на СМА – был обнаружен Пьеро Торрони эмпирически при случайной ситуации. Затем, проведя уже целенаправленно свыше 20 СМА для обезболивания КС с использованием окситоцина в рамках премедикации, ему удалось однозначно закрепить результат, что позволило пригласить коллег к обмену мнениями и теоретическому обоснованию данной методики.

Автор настоящего сообщения (проф. В.С. Фесенко), будучи участником дискуссии, инициировал определение параметров кровотока в маточно-плацентарно-плодном сосудистом контуре в регламенте серийных исследований динамики сосудистой резистентности на фоне СМА для обезболивания операций планового КС (то есть без сократительной деятельности матки) для уточнения влияния традиционной технологии и с дополнительным включением мини-дозы окситоцина.

С этой целью были проведены УЗ-исследования у 34 практически здоровых женщин с доношенной беременностью, которые были направлены в операционную для проведения планового КС. Из них 10 женщинам провели обезболивание по традиционной методике, без применения окситоцина сразу после СМА (1-я группа), и 24 – применили окситоцин в дозе 0,5 ед. сразу после наступления эффекта от СМА (2-я группа) [6]. Допплерометрию проводили непосредственно перед и после наступления эффекта от СМА (на 5–6-й минутах, когда начали появляться признаки действия СМА, в том числе и проявления ганглионарного блока).

Изучение показателей кровотока в маточно-плацентарно-плодном комплексе показало, что исходные параметры систоло-диастолического отношения в правой маточной артерии $1,8 \pm 0,35$ и в левой маточной артерии $1,68 \pm 0,28$, артериях пуповины (umbilical artery systolic-diastolic ratios)

2,7±0,19 відповідають нормативним показателям в обох групах.

В 1-й групі (застосування в цілях корекції гіпотензії тільки фенілефріна) після проведеної спинальної анестезії відзначали збільшення показателів систоло-діастолічного відношення в маточних артеріях в середньому на 1,38±0,22. В 2-й групі жінки, яким в цілях профілактики гіпотензії вводили окситоцин в міні-дозі 0,1–0,5 од., збільшення показателів систоло-діастолічного відношення в маточних артеріях досягло 1,78±0,17, що підтверджує позитивний ефект в відношенні потенціальної ємності судинного русла матки (в сторону порівняльного зменшення). Як наслідок, інтенсивного і швидкого зниження артеріального тиску і зв'язаних з цим симптомів гіпотензивних розладів не сталося. Отже, забезпечується позитивний ефект, протилежний такому при традиційній методиці проведення СМА, при якій різке зниження АД призводить до порушення маточно-плацентарного кровотоку, несприятливої ситуації гострого стресу для плода безпосередньо перед і в момент його народження шляхом планового КС.

Загальні висновки в відношенні впливу ефекту окситоцину полягають в тому, що діючи в малих дозах на гладком'язову тканину судин завдяки короткому і незначимому в відношенні маточного тиску вазотонічному ефекту, тим самим забезпечується оптимізація гемодинаміки в матці, судинах головного мозку, коронарних судинах. При цьому зниження АД і перепади коливань тиску суттєво менше.

Відомо, що механізм дії міні-доз окситоцину полягає в запобіганні депонированню крові в судинах матки. При цьому м'яко і короткочасно «модифікується» природний процес зменшення депони-

вання крові, наприклад, в умовах маточних скорочень в родах. Таким чином, даний варіант анестезіологічного посіб'я можна розглядати як найбільш близький до процесу народження, в порівнянні з вилученням плода, опорожнення матки, «переповненої» кров'ю, на фоні традиційної СМА і гангліонарної блокади.

Оцінка новонароджених по Апгар в 2-й групі на 1-й і 5-й хвилині життя відповідає в 22 випадках 8–9 балам і в 2 випадках – 7–8 балам, що свідчить про відсутність депресивного впливу використовуваних препаратів і негативних моментів від обґрунтованого в даному повідомленні методу анестезіологічного посіб'я в відношенні стану дітей при народженні. Період ранньої неонатальної адаптації в 1-й групі відрізнявся проявами порушень постнатальної адаптації [7], в той час як в 2-й групі таких симптомів перенесеного дистресу не відзначено.

ВИСНОВКИ

Застосування у вагітних, що знаходяться під дією спинномозгової анестезії (СМА), проведеної з метою зняття болю при кесаревому розтині (КС), внутрішньовенного введення окситоцину в міні-дозі (0,1–0,5 од.) запобігає розвитку ранньої і вираженої артеріальної гіпотензії за рахунок зменшення потенціальної ємності судинного русла матки і при цьому не викликає негативного впливу на стан плода.

Результатом впливу міні-доз окситоцину є хороша ефективність даної технології проведення СМА в відношенні мінімізації розвитку ранньої і вираженої артеріальної гіпотензії порівняно з застосуванням з цією ж метою тільки фенілефріна, що дозволяє підвищити якість і ступінь безпеки анестезіологічного посіб'я при проведенні КС.

Зміни матково-плацентарної гемодинаміки при кесаревому розтині та шляхи її оптимізації

Л.Г. Назаренко, В.С. Фесенко, О.В. Козьмук, О.М. Настенко

Мета дослідження: вивчення впливу спинномозгової анестезії (СМА) на центральну гемодинаміку матері та параметри кровообігу в матково-плацентарному судинному контурі при народженні жінки за допомогою кесаревого розтину (КС); вдосконалення методики оптимізації матково-плацентарної гемодинаміки.

Матеріали та методи. Для вдосконалення методики оптимізації гемодинаміки матері і матково-плацентарного судинного контуру при проведенні СМА операції КС виконано серію ультразвукових доплерометричних досліджень у 34 жінки, яким була проведена СМА з метою зняття болю при плановій операції, до початку активності матки. Оцінювали параметри кровотоку в маткових артеріях і артерії пуповини. Вимірювання проводили за допомогою апарату Philips HD 11XE.

Результати. Встановлено, що при проведенні СМА у жінки з зняття болю при КС виникає проблема швидкого настання і більш вираженої артеріальної гіпотензії порівняно з пацієнтками гінекологічного профілю.

Обґрунтовано і опрацьовано методику оптимізації гемодинаміки матері і матково-плацентарного судинного контуру шляхом введення міні-доз окситоцину (0,1–0,5 од.) на початку виконання СМА при проведенні КС, що дозволило покращити ступінь безпеки анестезіологічної допомоги для матері та плода.

Висновки. Застосування у вагітних, які перебувають під дією спинномозгової анестезії, проведеної з метою зняття болю при кесаревому розтині, внутрішньовенного введення окситоцину в міні-дозі (0,1–0,5 од.) запобігає розвитку ранньої і вираженої гіпотензії за рахунок зменшення потенціальної ємності судинного русла матки і при цьому не викликає негативного впливу на стан плода.

Ключові слова: кесарів розтин, спинномозгова анестезія, гемодинаміка.

Changes of the utero-placental hemodynamics during the cesarean section and the way of its optimization

L. Nazarenko, V.S. Fesenko, E.V. Kozmuk, A.M. Nastenko

The objective: to examine the effects of spinal anesthesia (SA) in the mother and Central hemodynamics parameters blood in utero-placenta vascular circuit when childbirth women operation of caesarean section (CS), practicing techniques to optimize utero-placental hemodynamics.

Materials and methods. In order to practice the technique of optimizing hemodynamics of the mother and uteroplacental vascular circuit during the MCA surgery, the CS performed a series of Doppler ultrasound studies in 34 women who underwent the MCA to anesthetize the planned operation, prior to the onset of uterine contractile activity. Blood flow parameters in the uterine arteries and umbilical arteries were evaluated. The measurements were performed using the apparatus Philips HD 11XE.

Results. It has been established that the SA in women with anesthetic, there is a problem quickly advancing and more expressed arterial hypotension, compared with patients' gynecological operations.

Justified and refined technique of optimization of hemodynamics of mother and utero-placental vascular path while carrying out operations by introducing the SA for CS mini-doses of oxytocin (0,1–0,5 units) at the beginning of the spinal anesthesia, which helped to improve the degree of anesthesia safety benefits to the mother and fetus.

Conclusion. Use in pregnant women under the influence of spinal anesthesia, carried out with the aim of anesthesia of cesarean section, intravenous administration of oxytocin in a mini-dose (0,1–0,5 units) prevents the development of early and severe arterial hypotension by reducing the potential capacity of the uterine vascular bed and it does not have a negative impact on the state of the fetus.

Key words: caesarean section, spinal anesthesia, hemodynamics.

Сведения об авторах

Назаренко Лариса Григорьевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, КНП «Городской клинический родильный дом № 6», 61000, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2; тел.: (067) 570-40-05

Фесенко Владимир Сергеевич – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58

Настенко Александр Михайлович – КНП «Городской клинический родильный дом №6», 61000, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2

Козьмук Елена Викторовна – КНП «Городской клинический родильный дом № 6», 61000, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Armstrong J.C. Comparing variation in hospital rates of cesarean delivery among low-risk women using 3 different measures / J.C. Armstrong, K.B. Kozhimanni, P. McDermott [et al] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 24, Is.2. – P. 153–163.
2. Sebastiano Y.V. Hospital variation in cesarean delivery rates: contribution of individual and hospital factors in Florida / Y.V. Sebastiano, L. Womack, C.A. Vamos [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 24, Is.1. – P. 123.e1-123.e.18.
3. Спинномозговая анестезия в акушерстве / Е.М. Шифман, Г.В. Филиппович. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2005. – 558 с.
4. Tihtonen K. Maternal hemodynamics during cesarean delivery by whole-body impedance cardiography / K. Tihtonen [et al.] // Acta Obstet. Gynec. Scand. – 2005. – Vol. 84, #4. – P. 355–361.
5. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности / И.С. Сидорова. – М.: МИА, 2006. – 240 с.
6. Патент на корисну модель №116567. Спосіб профілактики артеріальної гіпотензії при спінальній анестезії для кесаревого розтину. МПК (2017.01) А61В 17/00, А61М 19/00. Назаренко Л.Г., Фесенко В.С., Настенко О.М., Торроні Пьеро.
7. Суханова Л.П. Фармакологическая депрессия плода и новорожденного как фактор риска нарушений постнатальной адаптации / Л.П. Суханова, И.П. Елизарова // Акушерство и гинекология. – 1987. – № 1. – С. 27–32.

Статья поступила в редакцию 04.06.2019

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-xxxxxxx>.

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.

Pathogenetic treatment strategies in nulliparous women with ovarian endometriomas

O.S. Shapoval, L.L. Vorontsova

SI «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine»

The modern approach to the treatment options and assessment of its effectiveness in nulliparous women with endometrial cysts is build on optimal pathogenetically substantiated therapy based on features of the disease not only on the system, organ and tissue levels, and taking to consideration the cellular and molecular features of the functioning of the body.

The objective: to determine the effectiveness of various treatment regimens for nulliparous women with ovary tumor-like formations based on features of the immune status.

Materials and methods. 80 women aged 17 to 40 years were examined: the first group consisted of 50 healthy nonpregnant women, the second group included 30 women, with endometriomas receiving the traditional (subgroup 2a) and complex (subgroup 2b) treatment.

Results. In the study of immune status in nulliparous women with endometrioid tumor-like formations of ovaries (n=30) was the inconsistency of the phagocytic system, the imbalance of T- and B-cell immunity, dysimmunoglobulinemy. Based on the identification of changes, the patients were assigned with pathogenetically substantiated combination therapy that included, in addition to conventional treatment regimens, the appointment of immunomodulators and systemic enzyme therapy.

Conclusions. Treatment results show the full normalization of phagocytic, T- and B-cells and partially humoral systems.

Key words: immunomodulating therapy, nulliparous women, tumor-like endometrioid ovarian formation.

Nowadays an increase of incidence of hyperplastic syndrome of female genital organs is observed. [1]. Despite of numerous scientific reports about endometriosis and its treatment the frequency of this pathology increased significantly [2].

A surgical removal of heterotopic lesions in the ovaries is considered to be the most common treatment regimen of external genital endometriosis. But such strategy is not always possible to recover the specific functions of the female body [3, 4]. The thing is that surgical treatment of ovarian endometriomas may negatively effect ovarian reserve [5–9] and cause relapse process [10].

Most clinicians prefer the combined therapy: the first stage is the surgical removal of foci of heterotopic endometrium, and the second step is the hormonal therapy aimed the suppression of the menstrual function [11, 12, 13]. However, these recent studies indicate that hormone replacement therapy is highly effective against pain, but not for women of the reproductive function.

The objective: was to determine the effectiveness of various treatment regimens for nulliparous women with ovary tumor-like formations considering features of the immune status.

MATERIALS AND METHODS

We examined 80 women aged 17–40 years.

The first group (control group) consisted of 50 healthy nonpregnant women of reproductive age, who at the time of the examination had no signs of gynecological and chronic somatic pathology, administered to the facility for the choosing of contraception.

The second group (comparison group) formed of 30 women with established ovary endometriosis stage I–II, who did not give birth for various reasons (social, religious, unsettled personal life, etc.). Surgical and conservative treatment in this group have not been conducted.

Group 2 women were divided into two subgroups based on their ongoing therapy. Group 2A – consisted of 15 women who did not give birth to a variety of reasons, with a confirmed diagnosis of endometrioid ovary cyst treated with conventional hormone therapy with Dienogest. Group 2B – consisted of 15 women who did not give birth to a variety of reasons, with a confirmed diagnosis of endometrioid ovary cyst treated with comprehensive treatment. Comprehensive treatment consisted of supplemental drugs with immunomodulating and metabolic action: Likopid and Vobenzim.

All patients were conducted physical examination, pelvic examination, transvaginal ultrasound of the pelvic organs and the immune status of the study.

For nonspecific immunological reactivity studies were conducted determination of phagocytic activity of blood monocytes and neutrophils, based on the method of determining the absorbent capacity and digesting them with respect to the microbial culture test after preincubation joint (according to N. Frimel) [14].

Determination of oxygen-dependent metabolism of neutrophils (NBT-test) and functional reserve of cells (stimulated NBT-test) was carried out by M.E. Viksman and A.N. Mayansky [15].

Determination of the activity of myeloperoxidase (MP) of neutrophils was performed by the modified method cytochemically by R.P. Nartsissova [16].

Determination of cationic proteins (CP) in neutrophils was performed by a bromophenol blue by M.G. Shubych [17].

Determination of subpopulations of lymphocytes was carried out by using monoclonal antibodies against antigens CD3⁺ (total number of T-lymphocytes), CD4⁺ (T-helper), CD8⁺ (T-suppressors), CD16⁺ (NK-cells), CD19⁺ (B cells) produced by NPO «Granum» (Kharkiv).

Determination of humoral immunity IgA, IgM, IgG was performed by using monospecific serums against these immunoglobulins by the method of Manchini G. [18]

Statistical data processing performed using computer software package STATISTICA (StatSoftStatistica v.6.0).

RESULTS OF THE STUDY AND THEIR DISCUSSION

Study conducted by a number of authors point to the direct involvement of immune mechanisms in the pathogenesis of the ovaries, which coincides with our results [19, 20]. Thus, in the study of the immune status in nulliparous women with ovarian tumor-like formations, we have identified changes in the immune status, which were characterized by incomplete phagocytosis due to lower functional-metabolic reserve, reduced microbicidal capacity imbalance of cellular and humoral immunity (reduction in the number of T-lymphocytes and a sharp increase in the number of B-lymphocytes) disimmunoglobulinemy. In this regard, many authors point to the need for the complex treatment of immunomodulators, however, these drugs for various reasons are not always used, preferring the more traditional methods of treatment. One common cause of this approach is to apply the previously inadequate immunotherapy, leads to deeper disturbances.

Based on the above, we carried out a comparative analysis of the immune status of women treated with traditional and complex treatment, the main component of which is an immunocorrective therapy.

Condition of functional-metabolic status of neutrophils in nulliparous women with endometriosis, depending on (considering) the applied treatment, Me (75%Q – 25%Q = RQ)

Indicator, values	Group 1, n=50	Group 2, n=30	Group 2A, n=15	Group 2B, n=15
FIN on 30 min, %	67,5 (74,2–49,1=25,1)	60,1 (82,6–37,9=44,7)	62,7* (71,0–42,4=28,6)	64,5 (83,2–47,3=35,9)
FNN on 30 min, U	3,1 (6,5–1,3=5,2)	3,9* (5,8–1,4=4,4)	3,5 (4,9–1,8=3,1)	3,2 (4,7–1,6=3,1)
FIN on 120 min, %	58,4 (68,3–39,8=28,5)	50,4 (75,1–30,8=44,3)	52,7 (62,1–29,8=32,3)	56,3** (67,2–31,6=35,6)
FNN on 120 min, U	2,7 (4,8–1,9=2,9)	6,2*** (7,2–0,9=6,3)	5,0*** (5,9–2,1=3,8)	3,7** (5,1–2,4=2,7)
NBTsp, y. e.	1,2 (1,3–1,0=0,3)	1,2 (1,5–0,9=0,6)	1,2 (1,7–0,6=1,1)	1,2 (2,2–0,5=1,7)
NBTst, U	1,3 (2,2–0,8=1,4)	1,0 (1,9–0,5=1,4)	1,1 (1,8–0,4=1,4)	1,3 (2,1–0,6=1,5)
CP, U	2,2 (3,0–1,4=1,6)	2,0 (2,8–0,7=2,1)	2,0 (2,6–0,6=2,0)	2,1 (2,9–0,7=2,2)
MP, U	2,3 (3,4–0,7=2,7)	1,6* (2,0–0,3=0,7)	1,7* (2,3–1,0=1,3)	2,1 (2,8–0,6=2,2)

Notes: * – statistically significant differences (p<0,05) relative to the control group; ** – Statistically significant differences (p<0,05) relative to Group 2.

In assessing of functional parameters characterizing metabolic status of neutrophils in group 2A – showed an increase in the functional activity (the fagocyte neutrophile index – FIN) comparing with the control group up to 12% (30') and 85% (120'), whereas with respect to the comparison group – it was reduced by 10% (30') and 19% (120) accordingly.

Indicators characterizing absorptive (30') and digestive (120') ability – the fagocyte neutrophile number (FNN) were reduced relative to the control group at 7% and 10%, and increased by 4% and 4% relative to the comparison group (which is statistically insufficient, but clinically significant). Indicators of NBTsp-test, characterize functional and metabolic reserve of neutrophils, did not change, whereas indicators of NBTst-tests were reduced by 15% relative to the values of the control group and increased by 24% in relation to the values of the comparison group.

Indicators of microbicidal activity: cationic proteins (CP) and myeloperoxidase (MP) were reduced with respect to the values of the control group by 9% and 26%, CP indicators matched the values in comparison group, MP – were increased by 6%, which is not statistically significant, but clinically significant.

When assessing cellular immunity in Group 2A women was shown a reduction of T-cell level: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, and NK-cells – CD16⁺ – 5%, 11%, 8%, 9%, relative values of the control group, and increased by 8%, 6%, 12% and 4% – relative to the

values of the comparison group, in both cases, that is not statistically significant but clinically significant.

Assessing humoral immunity in Group 2A women shown an increase in the number of B-lymphocytes – CD19⁺ 16% relative to a control group and a 6% decrease relative to the comparison group.

The concentration of IgA was reduced by 11%, while the IgM, IgG – corresponded to the values of the control group. There was an increase of IgA concentration by 33%; reducing the concentration of IgM by 15%, while the concentration of IgG corresponded to the value of the comparison group.

Thus, the presence of immune disorders, remaining after conventional therapy by Dienogest, proved the necessity of using immunomodulators, which is pathogenetically substantiated in this case.

Considering the features of the immune status of the study group of women, we found it necessary to extend the standard treatment, the purpose of immunoregulatory drugs, the main point of application which would serve as phagocytes, and then their action switched to the T-cell system.

In this case, the drug of choice was Licopid – a synthetic drug, which is the main structural component of the cell wall of almost all known bacteria, which met all the requirements set by us. The drug was administered at a dose of 10 mg 2 times a day sublingual for 21 days.

Table 2

Indicators of T-cell immunity in nulliparous women with endometriosis, depending on (considering) the applied treatment, Me (75%Q – 25%Q = RQ)

Indicator, values	Group 1, n=50	Group 2, n=30	Group 2A, n=15	Group 2B, n=15
CD3 ⁺ , %	63,7 (67,1–59,8=7,3)	56,2 (60,0–49,3=10,7)	60,7 (71,4–56,2=15,2)	65,3* (72,7–57,1=15,6)
CD4 ⁺ , %	38,7 (44,2–31,8=12,4)	32,4 (42,8–23,6=19,2)	34,4 (45,6–19,9=25,7)	37,2 (48,0–23,4=24,6)
CD8 ⁺ , %	25,6 (39,0–21,3=17,7)	20,9 (39,3–17,5=21,8)	23,5* (38,8–15,7=23,1)	24,9 (39,6–19,2=20,4)
CD16 ⁺ , %	16,5 (24,6–11,9=12,7)	14,3* (21,5–9,4=12,1)	15,0** (20,4–10,1=10,3)	16,0 (23,1–12,8=10,3)

Notes: * – statistically significant differences (p<0,05) relative to the control group; ** – Statistically significant differences (p<0,05) relative to Group 2.

Indicators of humoral immune system in nulliparous women with endometriosis, depending on the applied treatment, Me (75%Q – 25%Q = RQ)

Indicator, values	Group 1, n=50	Group 2, n=30	Group 2A, n=15	Group 2B, n=15
CD19 ⁺ , %	17,2 (23,1–15,6=7,5)	21,3* (32,9–17,1=15,8)	20,0* (30,1–16,8=13,3)	18,1** (26,4–14,7=11,7)
IgA, g/l	1,8 (2,3–0,9=1,4)	1,2 (1,5–0,6=0,9)	1,6** (2,3–0,9=1,4)	1,7 (2,5–1,0=1,5)
IgM, g/l	1,1 (2,5–0,4=2,1)	1,3 (2,2–0,8 = 1,4)	1,1 (2,0–0,5=1,5)	1,0 (2,1–0,4=1,7)
IgG, g/l	10,2 (13,1–6,7=6,4)	10,7 (14,0–5,9=8,1)	10,5 (13,4–6,8=6,6)	10,3** (13,5–6,1=7,4)

Notes: * – statistically significant differences (p<0,05) relative to the control group; ** – Statistically significant differences (p<0,05) relative to Group 2.

Appointment of Vobenzym (a combination of high-protease) enhances the effectiveness of therapies and reduces the risk of adverse effects associated with hormonal drugs. The drug was administered 5 tablets three times a day orally for two months.

In assessing the indicators characterizing the functional and metabolic status of neutrophils in Group 2B, – changes in the functional activity of neutrophils at 30' have been identified, while the 120' was an increase by 37% on the value of the control group. With respect to the comparison group scores were reduced by 18% and 40%, respectively.

Showed a decrease absorptive (30') and digestive (120') ability of neutrophils relatively to the control group by 7% and 5% (which was not statistically significant, but clinically significant) and an increase by 7% and 12% relative to the comparison group.

The indicators characterizing the functional-metabolic reserve of neutrophils – NBTsp-test – to respect the values of the control group and the comparison group, the indicators NSTst test – corresponded the values of the control group, but higher than the value of the comparison group at 30%, respectively.

Indicators of microbicidal system – CP and MR – were reduced relative to the control group by 4% and 8% (which was not statistically significant, but clinically significant) and increased relatively to the comparison group by 5% and 31%, respectively.

Number of T-lymphocytes with a phenotype: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, and NK-cells – CD16⁺ values substantially matched control, but values higher than the comparison group of 16%, 15%, 19% and 21% respectively.

The number of B-lymphocytes with CD19⁺ phenotype exceeds control values at 5%, but was reduced by 15% relatively to the values of the comparison group.

The concentration of IgM and IgA was reduced relatively to the control group and by 5% to 9% (which is not statistically significant but clinically significant), Ig concentration was not

different from control values. In relation to the values of the comparison group showed an increase in the concentration of IgA by 42% and reducing of the concentration of IgM and G by 13% and 4%, respectively.

Using the therapy proposed by us with Licopid and Vobenzym number of T-lymphocytes with a phenotype CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ recovered to physiological values, decreased the number of B-cells with the phenotype CD19⁺, moreover was observed activation of neutrophils, increasing of phagocytic index, completeness of phagocytosis, a gradual increase in the concentration of IgA.

Thus, the effect of the proposed method of treatment achieved by exposure to one of the major factors in the pathogenesis of tumor-like endometrioid ovarian formations and by appointment of Licopid combined with Vobenzym, that led to the normalization of immune status and allowed to recommend the scheme for the treatment of nulliparous women with endometrioid tumor-like ovary formations.

CONCLUSIONS

1. On the pre-treatment stage in nulliparous women with endometrioid tumor-like ovary formations were identified changes in the immune system, manifested by failure of phagocytic system (incomplete phagocytosis and functionally deficient metabolic reserve), an imbalance of T- and B-cell units, disimmunoglobulinemia, that indicated a direct participation of immune mechanisms in the pathogenesis of the disease.

2. Normalization of cellular and humoral parameters of innate and adaptive immunity, occurring after a comprehensive therapy, confirms the validity of pathogenic inclusion in the traditional regimen of drugs with immunomodulative and antioxidant effects, which will significantly improve the quality of life of patients.

Патогенетические лечебные стратегии ведения нерожавших пациенток с овариальными эндометриозами

О.С. Шаповал, Л.Л. Воронцова

Современный подход выбора варианта лечения и оценки его эффективности у нерожавших женщин с эндометриозными кистами состоит в формировании оптимальной патогенетически обоснованной терапии с учетом особенностей заболевания не только на системном, органном и тканевом уровнях, а и с учетом клеточно-молекулярных особенностей функционирования организма.

Цель исследования: определение эффективности применения различных схем лечения нерожавших женщин с опухолеподобными образованиями яичников с учетом особенностей иммунного статуса.

Материалы и методы. Обследованы 80 женщин в возрасте 17–40 лет: первая группа – 50 здоровых небеременных женщин, вторая

группа – 30 женщин с овариальными эндометриозами, получающих традиционное (подгруппа 2а) и комплексное (подгруппа 2б) лечение.

Результаты. При исследовании иммунного статуса у нерожавших женщин с опухолеподобными эндометриозными образованиями яичников (n=30) была выявлена несостоятельность фагоцитарной системы, дисбаланс Т- и В-клеточного иммунитета, дисиммуноглобулинемия. Пациенткам была назначена патогенетически обоснованная комбинированная терапия, включающая, помимо традиционной схемы лечения, назначение иммуномодуляторов и системной энзимотерапии.

Заключение. Результаты лечения свидетельствуют о полной нормализации показателей фагоцитарной, Т- и В-клеточной и, частично, гуморальной систем.

Ключевые слова: иммуномодулирующая терапия, нерожавшие женщины, овариальные эндометриозы.

Патогенетичні лікувальні стратегії ведення пацієнток, які не народжували, з оваріальними ендометріомами

О.С. Шаповал, Л.Л. Воронцова

Сучасний підхід вибору варіанту лікування та оцінювання його ефективності у жінок, які не народжували, з ендометріодними кістами полягає у формуванні оптимальної патогенетично обґрунтованої терапії з урахуванням особливостей захворювання не тільки на системному, органному і тканинному рівнях, а й з урахуванням клітинно-молекулярних особливостей функціонування організму.

Мета дослідження: визначення ефективності застосування різних схем лікування жінок, які не народжували, з пухлиноподібними утвореннями яєчників з урахуванням особливостей імунного статусу.

Матеріали та методи. Обстежено 80 жінок у віці 17–40 років: перша група – 50 здорових невагітних жінок, друга група – 30 жінок з оваріальними ендометріомами, які отримували традиційне (підгрупа 2а) і комплексне (підгрупа 2б) лікування.

Результати. Під час дослідження імунного статусу у жінок, які не народжували, з пухлиноподібними ендометріодними утвореннями яєчників (n=30) була виявлена неспроможність фагоцитарної системи, дисбаланс Т- і В-клітинного імунітету, дисімуноглобулінемія. Пацієнткам була призначена патогенетично обґрунтована комбінована терапія, що включає, окрім традиційної схеми лікування, призначення імуномодуляторів і системної ензимотерапії.

Заключення. Результати лікування свідчать про повну нормалізацію показників фагоцитарної, Т- і В-клітинної і, частково, гуморальної систем.

Ключові слова: імуномодуляторна терапія, жінки, які не народжували, оваріальні ендометріоми.

Сведения об авторах

Шаповал Ольга Сергеевна – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69000, г. Запорожье, бул. Винтера, 20; тел.: (050) 819-53-00. E-mail: shapoval_olga@ukr.net.

Воронцова Лолита Леонидовна – Кафедра клинической лабораторной диагностики ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69000, г. Запорожье, бул. Винтера, 20; тел.: (095) 250-94-82

REFERENCES

- Адамян Л.В. Эндометриозы / Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. – [2-е изд.]. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
- Костючек Д.Ф. Анализ эффективности дооперационной консервативной гормональной терапии при эндометриозе яичников / Д.Ф. Костючек, Е.Н. Дурасова, В.А. Печеникова // Актуальные проблемы медицины и биологии: материалы научно-практической конференции. – СПб, 2010. – С. 49–50.
- Павлов Р.В. Иммунологические критерии раннего прогнозирования рецидивов наружного генитального эндометриоза / Р.В. Павлов, М.С. Кундохова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – № 1. – С. 39–43.
- Серебренникова К.Г. Современная медикаментозная терапия опухолевидных образований и ретенционных кист яичников / К.Г. Серебренникова, Е.П. Кузнецова // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 5. – С. 218–223.
- Impact of ovarian endometrioma on assisted reproduction outcomes / S. Gupta, A. Agarwal, R. Agarwal [et al.]. // *Reprod. Biomed. Online.* – 2006. – № 13. – С. 349–360.
- Garcia-Velasco J.A. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch / J.A. Garcia-Velasco, E. Somigliana // *Human Reprod.* – 2009. – № 24 (3). – С. 496–501.
- The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis / L. Tsoumpoul, M. Kyrgiou, T.A. Gelbaya [et al.]. // *Fertil. Steril.* – 2009. – № 92. – С. 75–87.
- Влияние эндометриальных кист яичников на фертильность женщин репродуктивного возраста / А.В. Ширинг, Н.В. Ермолова, В.И. Орлов [и др.]. // *Мать и дитя: IV регион. науч. форум: тезисы докл.* – Екатеринбург, 2010. – С. 335–337.
- Современные подходы к диагностике и лечению кистозных образований яичников / Л.И. Кудрявцева, В.В. Дурасова, Т.В. Полякова [и др.]. // *Мать и дитя: V российский форум: тезисы докл.* – М., 2003. – С. 371–372.
- Тактика лечения бесплодия при наружном генитальном эндометриозе / И.Б. Манухин, М.Л. Геворкян, Л.Б. Студеная [и др.]. // *Мать и дитя: IX Всероссийский науч. форум: тезисы докл.* – М., 2007. – С. 455–456.
- Адамян Л.В. Эволюция гормональной терапии эндометриоза (обзор литературы) / Л.В. Адамян, А.К. Осипова, М.М. Сонова // *Проблемы репродукции.* – 2006. – Т. 12, № 5. – С. 11–16.
- Прогнозирование эффективности хирургического лечения бесплодия у женщин с малыми формами наружного генитального эндометриоза / А.К. Красильникова, А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова [и др.]. // *Акушерство и гинекология.* – 2013. – № 7. – С. 39–45.
- Євдокимова В.В. Імунологічне дослідження крові пацієнток, хворих на ендометріоз. Сучасні принципи лікування геніального ендометріозу імуномодуляторами / В.В. Євдокимова // *Практична медицина.* – 2011. – Т. XVII, № 4. – С. 67–78.
- Фримель Н. Иммунологические методы / Н. Фримель. – М.: Медицина, 1984. – 472 с.
- Виксман М.Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: метод. рекомендации / М.Е. Виксман, А.Н. Маянский. – Казань: Казанский НИИЭМ, 1979. – 21 с.
- Нарциссов Р.П. Цитохимические исследования лейкоцитов / Р.П. Нарциссов // *Лабораторное дело.* – 1964. – № 3. – С. 150–151.
- Шубич М.Г. Выявление катионного белка в цитоплазме лейкоцитов с помощью бромфенолового синего / М.Г. Шубич // *Цитология.* – 1974. – № 10. – С. 1321–1322.
- Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion / G. Mancini, A. Carbonare, J. Henemans // *Immunochemistry.* – 1965. – № 2. – P. 235.
- Кондратюк В.К. Сучасні уявлення щодо патогенетичних механізмів ушкодження репродуктивної системи у жінок з пухлиноподібними ураженнями яєчників (огляд літератури) / В.К. Кондратюк // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 2006. – № 6. – С. 93–97.
- Шаповал О.С. Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у женщин репродуктивного возраста с опухолеподобными образованиями яичников / О.С. Шаповал, Л.Л. Воронцова // *Патология.* – 2014. – № 3. – С. 53–59.

Статья поступила в редакцию 25.06.2019

Ефективність та прогностичне значення основних класів препаратів для лікування ішемічної хвороби серця в осіб віком понад 60 років

Г.П. Войнаровська

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ», м. Київ

Мета дослідження: визначення частоти застосування та асоційованості з тривалістю життя окремих класів та комбінацій препаратів для лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) у пацієнтів віком понад 60 років.

Матеріали та методи. Були проаналізовані 454 історії хвороби пацієнтів віком 60–90 років з ІХС. Усі обстежені були вперше госпіталізовані у стаціонар і в подальшому спостерігалися з основним діагнозом ІХС: стабільна стенокардія напруження I–III ФК. Кінцевими точками спостереження вважали останню госпіталізацію на момент 2017 р. або настання кінцевої точки. У якості кінцевої точки було обрано смерть пацієнта, на підставі якої вивчали показник тривалості життя (визначався роком/віком смерті).

Результати. Було визначено, що у 1997–2003 рр. найчастіше призначуваними групами препаратів були: β -блокатори – 64,8%, інгібітори АПФ – 70,2%, АСК (ацетилсаліцилова кислота) – 66,2% та препарати нітрогліцеринового ряду – 36,4%. Статини призначали рідко – 18,9%. У 2015–2017 рр. препарати з групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази за даними аналізу стали призначати у 91,0% випадків. Майже не застосовували препарати нітрогліцеринового ряду – 9,24%.

Заключення. Отримані результати свідчать, що найбільш ефективними комбінаціями лікування осіб з ІХС, що впливають на тривалість життя, є: комбінації АСК, статини та β -блокатори – $81,4 \pm 3,16$ року; АСК, статини та інгібітори АПФ – $80,1 \pm 1,71$ року; АСК, статини та БКК – $78,7 \pm 4,24$ року. У результаті застосування логістичної регресії нами було побудовано рівняння, згідно з яким може бути спрогнозована індивідуальна тривалість життя пацієнтів залежно від того, якими препаратами лікують хворого.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, пацієнти літнього віку, особливості лікування.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – одна з основних і найважливіших проблем сучасної медицини в Україні та світі, оскільки протягом багатьох років залишається провідною причиною погіршення якості життя, інвалідності та смертності працездатного населення [1]. В Україні втрати від серцево-судинних захворювань (ССЗ) є значно більшими, ніж в інших країнах Європи. Наприклад, рівень смертності від ІХС в Україні у 10 разів перевищує аналогічний показник у Франції. В Україні понад 60% смертей людей пенсійного віку зумовлюють ССЗ. Населення неухильно старіє, й актуальність лікування хворих геріатричної групи зростає [2, 3].

Арсенал ліків, які застосовуються у кардіології, – дуже широкий. Доведено здатність знижувати частоту ускладнень та смертність при ІХС мають антитромбоцитарні препарати, статини, β -адреноблокатори та іАПФ (інгібітори ангіотензинперетворювального фермента) [4, 5, 6]. Ефективність даних класів препаратів була доведена у десятках великих клінічних досліджень. Наприклад, за більше ніж

40-річний термін β -адреноблокатори зайняли міцні позиції у фармакотерапії таких ССЗ, як артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність (у тому числі із систолічною дисфункцією лівого шлуночка), ІХС, серцеві аритмії та інші серцево-судинні порушення. З 70-х років минулого століття міжнародні і європейські суспільства кардіологів для профілактики серцево-судинних ускладнень рекомендують ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у низьких дозах. У 90-і роки ХХ століття були проведені перші масштабні клінічні дослідження з вивчення впливу статинів на різні «жорсткі кінцеві точки», що характеризують серцево-судинну захворюваність і смертність, зумовлені атеросклерозом. За достатньо тривалий проміжок часу накопичилось безліч даних про ефективність іАПФ при різних ССЗ. Ці дані продовжують поповнюватися результатами нових досліджень. Практично немає жодного патологічного стану в кардіології, за якого не були б показані іАПФ. Не так давно (з 1990-х років) приєдналися блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II). Ця група препаратів швидко набула популярності серед лікарів і міцно посіла одне з головних місць у лікуванні серцево-судинної патології [7, 8, 9, 10].

Дослідження ефективності та безпеки означених груп препаратів продовжуються дотепер. Однак слід відзначити, що майже всі дослідження були проведені із залученням осіб середнього віку.

В осіб старшого віку внаслідок підвищеної чутливості до ліків медикаментозне навантаження для цієї категорії хворих має певні обмеження.

Саме тому вкрай важливо проведення досліджень, присвячених визначенню ефективності основних класів препаратів для лікування ССЗ у пацієнтів літнього віку.

Мета дослідження: визначення частоти застосування та асоційованості з тривалістю життя окремих класів та комбінацій препаратів для лікування ІХС у пацієнтів віком понад 60 років.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Були проаналізовані 454 історії хвороби пацієнтів віком 60–90 років з ІХС, які спостерігалися у відділенні кардіології ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ» у період з 1997 по 2017 р. За початкову точку спостереження було обрано дату першої госпіталізації у кардіологічне відділення ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ».

Усі обстежені були вперше госпіталізовані у стаціонар і в подальшому спостерігалися з основним діагнозом ІХС: стабільна стенокардія напруження I–III ФК. Кінцевими точками спостереження вважали останню госпіталізацію на момент 2017 р. або настання кінцевої точки. У якості кінцевої точки було обрано смерть пацієнта, на підставі якої вивчали показник тривалості життя (визначався роком/віком смерті). Серед включених у дослідження пацієнтів 196 досягли кінцевої точки.

Частота призначення різних класів препаратів у групі дослідження, %

Препарат	1997-2003 рр.	2015-2017 рр.	P
Бета-блокатори	64,8	73,9	<0,05
іАПФ	70,2	63,8	>0,05
АСК	66,2	89,9	<0,05
Сартани	6,75	26,0	<0,05
Статини	18,9	91,0	<0,05
БКК	13,5	45,3	<0,05
Нітрати	36,4	9,24	<0,05
Діуретики	20,2	32,7	<0,05
Метаболічна терапія	83,7	97,3	>0,05

Діагноз основного захворювання встановлювали на підставі загальноклінічних обстежень і спеціальних інструментальних і лабораторних методів відповідно до поточних рекомендацій з діагностики ІХС на етапі обстеження хворих.

Під час проведення дослідження визначали:

а) частоту застосування окремих класів препаратів на граничних етапах спостереження – 1997–2003 рр. та 2015–2017 рр.,

б) частоту призначення різних схем лікування та їхній вплив на тривалість життя осіб літнього віку, хворих на ІХС.

Статистичне оброблення даних проводили методами варіаційної статистики за допомогою пакета статистичних програм SPSS v.22., STATISTICA 7.0, MedCalc Statical Software v.11.5.0.0. Середні показники обстежених пацієнтів визначали за допомогою пакета аналізу у системі Microsoft Excel. Для порівняння частоти виникнення якісних показників застосовували критерій χ^2 Пірсона для таблиць сполученості з поправкою Єйтса. Застосовували багатofакторну логістичну регресію (з розрахунком відношення шансів (ВШ), відносного ризику (relative risk) – RR та 95% довірчого інтервалу (95% ДІ)). Для оцінювання прогностичного значення показника застосовували ROC-аналіз, прогностичну силу моделі визначала площа під кривою (AUC).

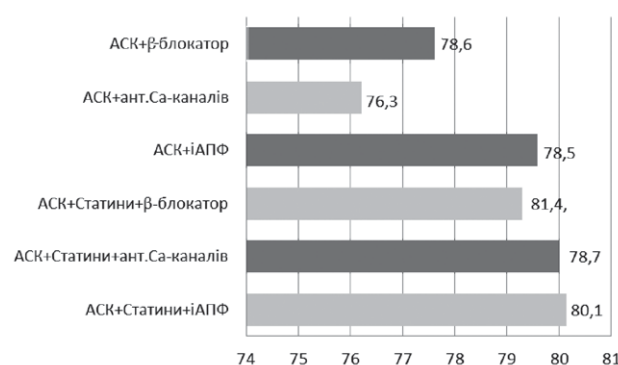
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою визначення тенденцій у лікуванні осіб літнього віку, хворих на ІХС, в період розроблення та широкого впровадження у медичну практику препаратів, що є основою сучасних рекомендацій з профілактики і лікування КВЗ, були проаналізовані терапевтичні схеми та визначена частота застосування окремих класів препаратів у період 1997–2003 та 2015–2017 рр.

Аналіз терапії за класами препаратів, згідно з отриманими даними у 1997–2003 рр., засвідчив, що найчастіше призначуваними групами були:

- β -блокатори (64,8%),
- іАПФ (70,2%),
- АСК (66,2%),
- препарати нітрогліцеринового ряду (36,4%).

Статини призначали рідко (18,9%). Також часто призначали препарати метаболічної дії (83,7%), серед яких у той період переважали рибоксин, тіотриазолін. У 2015–2017 рр. препарати з групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статини), за даними аналізу, стали призначати у 91,0% випадків. Майже не застосовувались препарати нітрогліцеринового ряду – 9,24%. Зросла поширеність призначення антигіпертензивних препаратів: β -блокаторів (73,9%), блокаторів кальцієвих каналів – БКК (45,3%); застосування інгібіторів АПФ (63,8%) незначно знизилось за рахунок збільшення призначень інгібіторів рецепторів ангіотензину II (26,0%). АСК призначали у 89,9% випадків. Метаболічну терапію проводили майже всім хворим похилого віку з ІХС (97,3%), у більшості випадків призначали:



Тривалість життя осіб літнього віку, які отримували різні комбінації препаратів для лікування ІХС, роки

триметазидин (72%), ранолазин (10,8%), мельдоній (14,5%). Значний відсоток призначення хворим старших вікових груп препаратів метаболічної дії зумовлений віковими особливостями перебігу у них захворювань та змінами фармакодинаміки і фармакокінетики ліків на тлі структурних, метаболічних та функціональних порушень в організмі, який старіє.

Отже, проведений системний аналіз продемонстрував, що частота призначення пацієнтам кардіологічного відділення лікарських засобів окремих фармако-терапевтичних груп залежала переважно від характеру основного захворювання, а також наявності супутньої патології й інших факторів, зокрема, впровадження нових лікарських засобів, рівня інформованості про них, фахового рівня лікарів, економічних чинників тощо (таблиця).

З метою дослідження прихильності пацієнтів до медикаментозної терапії і оцінювання впливу на прогноз життя було проведено ретроспективний аналіз 196 історій хвороб пацієнтів, які досягли кінцевої точки. У якості кінцевої точки оцінювали серцево-судинну смертність. З'ясовано, що прихильність до терапії становила 76,5 %, це свідчить про високий показник порівняно із populacją середніх вікових груп. Також, зважаючи на те, що пацієнти отримували комбіновану терапію, було проаналізовано тривалість життя хворих, що отримували найбільш типові комбінації препаратів.

Отримані результати свідчать, що найбільша тривалість життя була у хворих, які отримували:

- АСК, статини та β -блокатори – 81,4 \pm 3,16 року,
- АСК, статини та іАПФ – 80,1 \pm 1,71 року,
- АСК, статини та БКК – 78,7 \pm 4,24 року.

У пацієнтів, які вживали АСК та інгібітори АПФ, але не отримували у схемі лікування гіполіпідемічну терапію (статини), тривалість життя становила 78,5 \pm 3,83 року, при призначенні АСК і β -блокаторів – 78,6 \pm 4,82 року, АСК та блокаторів Са-каналів – 76,3 \pm 6,07 року.

Отже, найбільшою тривалістю життя була у хворих, що отримували АСК, гіполіпідемічну (статици) терапію та β-блокатори – 81,4±3,16 року (малоюок).

Отримані у дослідженні EuroHeart Survey дані засвідчили, що відповідно 42% і 16% пацієнтів зі стабільною ІХС отримували два і три антиангінальні препарати. Це важливо, якщо взяти до уваги той факт, що антиангінальні препарати, такі, як β-блокатори, належать до «препаратів номер один» для зменшення вираженості ангінозного болю при ІХС у пацієнтів старшого віку та при поліморбідності.

На другому етапі даного дослідження 196 пацієнтів, які досягли кінцевої точки, розділили на 2 групи залежно від значення залежної змінної – на пацієнтів, які мали тривалість життя більше 80 років, і на пацієнтів, які не дожили до цього віку. У результаті застосування логістичної регресії нами було побудовано рівняння, згідно з яким можна прогнозувати ймовірність доживання до 80 років і більше залежно від того, якими препаратами лікують хворого:

$$Y = -0,787 \times \text{Антиаритміки} - 1,57 \times \text{Антикоагулянт} + 2,1 \times \text{АСК} + 0,96 \times \beta\text{-блокатор} - 1,1 \times \text{БКК} - 1,4 \times \text{Діуретик} - 0,33 \times \text{іАПФ} - 0,44 \times \text{Нітрогліцерин} - 0,49 \times \text{Сартани} + 1,26 \times \text{Статици} - 2,14,$$

де Y – теоретична ймовірність дожити до 80 років і більше, вживав препарат – так – 1, ні – 0. Точність моделі – 79%. Належність до групи 0 – «не дожили до 80 років» – визначається моделлю з точністю 90%, а приналежність до групи 1 – «дожили до 80 років і більше» – з точністю 54%, площа під кривою AUC = 0,829 (0,769–0,879), хі-квадрат = 63,7; P<0,001. Модель має дуже хорошу прогностичну силу (AUC = 0,829; P<0,001) порівняно з діагоналлю (AUC = 0,5), що свідчить про дуже хорошу оцінку ймовірності дожити до 80 років і більше залежно від комбінації препаратів, якими лікується (лікувався) хворий. Можливість використання корисної моделі у клінічній практиці підтверджується клінічними прикладами.

Приклад 1. Хворий К., чоловік. ІХС: стабільна стенокардія навантаження, ІІ ФК. Дифузний кардіосклероз. СН-I стадії. Гіпертонічна хвороба ІІ стадії, 2-й ступінь. Гіпертрофія ЛШ. Ризик дуже високий. Вживає: АСК – 100 мг, біспролол – 5 мг, раміприл – 10 мг, розувастатин – 10 мг. Згідно з розрахунками за запропонованою нами формулою Y (індекс теоретичної ймовірності тривалості життя) дорівнює 1,86. Застосовуючи формулу логіт-перетворення, розраховуємо ймовірність дожити до 80 років і більше (від 0 – низька ймовірність до 1 – висока ймовірність):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Y}}.$$

У нашому Прикладі:

$$P = 1/(1+2,71^{(-Y)}) = 1/(1+2,71^{(-1,86)}) = 0,9.$$

Отже, ймовірність дожити до 80 років у хворого К. дорівнює 0,9 (висока).

Комбінація препаратів, якими лікувався хворий, подовжила йому життя і підвищила ймовірність дожити до 80 років і більше.

Приклад 2. Хвора М., 85 років, жінка. ІХС: стабільна стенокардія навантаження, ІІІ ФК. Дифузний кардіосклероз. СН-ІІА стадії. Гіпертонічна хвороба ІІ стадії, 2-й ступінь. Гіпертрофія ЛШ. Ризик дуже високий. Вживає: АСК – 100 мг, еналаприл – 10 мг, небівалол – 5, розувастатин – 10 мг, нітрогліцерин – 0,5 мг. Згідно з розрахунками за запропонованою нами формулою Y-індекс теоретичної ймовірності тривалості життя становить 1,42. Хвора померла у віці 88 років від хронічної серцевої недостатності. Застосовуючи формулу логіт-перетворення, розраховуємо ймовірність до-

жити до 80 років і більше (від 0 – низька ймовірність до 1 – висока ймовірність):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Y}}.$$

У нашому Прикладі:

$$P = 1/(1+2,71^{(-Y)}) = 1/(1+2,71^{(-1,42)}) = 0,8.$$

Отже, ймовірність дожити до 80 років у хворій М. дорівнює 0,8 (висока).

Комбінація препаратів, якими лікувалася хвора, подовжила її життя і підвищила ймовірність дожити до 80 років і більше.

Приклад 3. Хвора П., 67 років, жінка. ІХС: стабільна стенокардія навантаження, ІІ ФК. Дифузний кардіосклероз. Пароксизмальна форма фібриляції передсердь. СН-ІІА стадії. Гіпертонічна хвороба ІІ стадії, 2-й ступінь. Ризик дуже високий. Вживає: варфарин – 5 мг, валсартан – 160 мг, аміодарон – 100 мг, розувастатин – 10 мг. Згідно з розрахунками за запропонованою нами формулою Y-індекс теоретичної ймовірності тривалості життя становить 3,72. Хвора померла у віці 68 років від гострої серцево-судинної події. Застосовуючи формулу логіт-перетворення, розраховуємо ймовірність дожити до 80 років і більше (від 0 – низька ймовірність до 1 – висока ймовірність):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Y}}.$$

У нашому Прикладі:

$$P = 1/(1+2,71^{(-Y)}) = 1/(1+2,71^{(-3,73)}) = 0,0.$$

Отже, ймовірність дожити до 80 років у хворій П. дорівнює 0,0 (низька).

Комбінація препаратів, якими лікувалася хвора, не подовжила її життя і не підвищила ймовірності дожити до 80 років і більше.

Запропонований метод дозволить прогнозувати ймовірність доживання до 80 років і більше залежно від того, якими препаратами лікують пацієнтів з ІХС у літньому віці.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз терапії за класами препаратів згідно з отриманими даними у 1997–2003 рр., засвідчив, що найчастіше призначуваними групами були: β-блокатори (64,8%), інгібітори АПФ (70,2%), ацетилсаліцилова кислота – АСК (66,2%) та препарати нітрогліцеринового ряду (36,4 %). Статици призначали нечасто – 18,9%.

2. У 2015–2017 рр. препарати з групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, за даними аналізу, стали призначати у 91,0% випадків. Майже не застосовувались препарати нітрогліцеринового ряду – 9,24%. Зросла поширеність призначення антигіпертензивних препаратів: β-блокаторів (73,9%), блокаторів кальцієвих каналів – БКК (45,3%). Призначення інгібіторів АПФ (63,8%) незначно знизилось за рахунок збільшення призначень інгібіторів рецепторів ангіотензину ІІ (26,0%). АСК призначали у 89,9% випадків.

3. Найбільш ефективними комбінаціями лікування осіб з ІХС, що впливають на тривалість життя, є: комбінації АСК, статици та β-блокатори – 81,4±3,16 року, АСК, статици та іАПФ – 80,1±1,71 року, АСК, статици та БКК – 78,7±4,24 року. У пацієнтів, які вживали АСК та інгібітори АПФ, але не отримували у схемі лікування статицив, тривалість життя становила 78,5±3,83 року, при призначенні АСК і β-блокаторів – 78,6±4,82 року, АСК та БКК – 76,3±6,07 року.

4. У результаті застосування логістичної регресії було побудовано рівняння, згідно з яким може бути спрогнозована індивідуальна ймовірність доживання до 80 років і більше залежно від того, якими препаратами лікують хворого.

Эффективность и прогностическое значение основных классов препаратов для лечения ишемической болезни сердца у лиц старше 60 лет
Г.П. Войнаровская

Цель исследования: определение частоты применения и ассоциированности с продолжительностью жизни отдельных классов и комбинаций препаратов для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов старше 60 лет.

Материалы и методы. Были проанализированы 454 истории болезни пациентов в возрасте 60–90 лет. Все обследованные были впервые госпитализированы в стационар и в дальнейшем наблюдались с основным диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения I–III ФК. Конечными точками наблюдения считали последнюю госпитализацию на момент 2017 г. или наступление конечной точки. В качестве конечной точки была выбрана смерть пациента, на основе которой изучали показатель продолжительности жизни (определялся годом / возрастом смерти).

Результаты. Было показано, что в 1997–2003 гг. чаще всего назначаемыми группами препаратов были: β -блокаторы – 64,8%, ингибиторы АПФ – 70,2%, АСК (ацетилсалициловая кислота) – 66,2% и препараты нитроглицеринового ряда – 36,4%. Статины назначали редко – 18,9%. В 2015–2017 гг. препараты из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, по данным анализа, стали назначать в 91,0% случаев. Почти не применяли препараты нитроглицеринового ряда – 9,24%.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что наиболее эффективными комбинациями лечения лиц с ИБС, влияющими на продолжительность жизни, были: АСК, статины и β -блокаторы, – $81,4 \pm 3,16$ года; АСК, статины и ингибиторы АПФ – $80,1 \pm 1,71$ года; АСК, статины и блокаторы Са-каналов – $78,7 \pm 4,24$ года. В результате применения логистической регрессии нами было построено уравнение, согласно которому может быть спрогнозирована индивидуальная продолжительность жизни пациентов в зависимости от того, какими препаратами лечат больного.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, пациенты пожилого возраста, особенности лечения.

The efficacy and prognostic value of the main classes of drugs for the treatment of ischemic heart disease in persons over 60 years
G.P. Voinarovskaya

The objective: of the work is to determine the frequency of use and association with the life expectancy of individual classes and combinations of drugs for the treatment of ischemic heart disease (IHD) in patients over 60 years of age.

Materials and methods. 454 case histories of patients aged 60–90 years were analyzed. All the examined were first hospitalized in the hospital and were later observed with the main diagnosis of coronary artery disease: stable exertional angina I–III FC. The end points of observation were considered the last hospitalization at the time of 2017 or the onset of the end point. The patient's death, based on which the life expectancy indicator was studied (determined by the year / age of death), was identified as the end point.

Results. It was shown that in 1997–2003, the most commonly prescribed drug classes were: β -blockers (64,8%), ACE inhibitors (inhibitors of angiotensin-converting enzyme) 70,2%, ASA (acetylsalicylic acid) 66,2% and nitroglycerin preparations (36,4%). Statins were rarely prescribed 18,9%. In 2015–2017, drugs from the group of HMG-CoA reductase inhibitors, according to the analysis, began to be administered in 91,0% of cases. Almost not used nitroglycerin series drugs – 9,24%.

Conclusion. The results indicate that patients receiving ASA, statins and beta blockers – $81,4 \pm 3,16$ years; ASA, statins and ACE inhibitors – $80,1 \pm 1,71$ years; ASA, statins and blockers of Ca-channels $78,7 \pm 4,24$ years. As a result of the use of logistic regression, we constructed an equation according to which the individual life expectancy of patients can be predicted depending on which drugs they treat the patient.

Key words: ischemic heart disease, patients of the elderly, features of treatment.

Сведения об авторе

Войнаровская Галина Петровна – ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМНУ», 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67. E-mail: galka.v@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Коваленко В.М., Корнацький В.М. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. – К., 2014. – 280 с.
- Стабільна ішемічна хвороба серця (адапована клінічна настанова, заснована на доказах, 2016) // Артеріальна гіпертензія. – 2016. – № 2 (46). – С. 113–126.
- Лутай М.И. Современные принципы медикаментозной лечения стабильной стенокардии // Здоров'я України. – 2008. – № 3. – С. 32–36.
- Соколов М.Ю., Талаєва Т.В. Профілактика серцево-судинних захворювань. / М.Ю. Соколов, Т.В. Талаєва та ін. // Адапована клінічна настанова, заснована на доказах. – 2016. – С. 8–111.
- Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). The IPPPSH Collaborative Group // J Hypertens. – 1985. – N 3 (4). – P. 379–392.
- Жарінова В.Ю. Поширеність основних факторів кардіоваскулярного ризику в осіб літнього віку з ІХС, які померли від кардіоваскулярних захворювань, та прогностична значущість зазначених показників. / В.Ю. Жарінова, Г.П. Войнаровська, І.С. Шаповаленко, В.О. Кузнецова // Семейная медицина №6 (80). – 2018. – С. 30–33
- Dahlöf B. Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial / B. Dahlöf, P.S. Sever, N.R. Poulter [et al.] // Lancet. – 2005. – № 366. – P. 895–906.
- Furberg C.D. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease / C.D. Furberg, B.M. Psaty, J.V. Meyer // Circulation. – 1995. – № 92. – P. 1326–31
- Krum H. Tolerability of beta-blockers in elderly patients with chronic heart failure: the COLA-II study / H. Krum, J. Hill, F. Fruhwald [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2006. – № 8. – P. 302–307.
- Pahor M. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons / M. Pahor, J.M. Guralnik, M.C. Corti, D.J. Foley [et al.] // J Am Geriatr Soc. – 1995. – N 43. – P. 1191–7.
- Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). The IPPPSH Collaborative Group // J Hypertens. – 1985. – N 3(4). – P. 379–392.

Статья поступила в редакцию 25.06.2019

Местные эстрогены в лечении вагинальной атрофии

А.В. Попков

Медицинская сеть «Добробут», г. Киев

Менопаузальный мочеполовой синдром (ММС), ранее известный как вульвовагинальная атрофия, атрофический вагинит или урогенитальная атрофия, характеризуется клиническими симптомами, вторичными по своему клиническому проявлению. Мочеполовой синдром в период менопаузы является гипоэстрогенным состоянием с последствиями, которые затрагивают состояние наружных половых органов, имеют влияние на сексуальную жизнь и работу мочеполовых органов. В той или иной мере симптомы ММС проявляются у большого количества женщин: их отмечают примерно 15% опрошенных в период менопаузы женщин и около 40–54% пациенток в период постменопаузы. В связи с ожидаемой продолжительностью жизни, которая увеличивается во всем мире, данная группа женщин также будет расширяться за счет группы пациентов старше 65 лет, доля которых составит 1/6 населения к следующей декаде XXI века.

Таким образом, ММС – сложное заболевание, о наличии которого необходимо знать профессионалам, чтобы вовремя информировать пациента во избежание долгосрочных рисков. Подбор терапии – это всегда соблюдение баланса между устранением медицинской проблемы, учетом профиля рисков для пациентов и улучшением качества их жизни.

Ключевые слова: менопаузальный мочеполовой синдром, атрофический вагинит, недержание мочи, хронический цистит, местные эстрогены.

От лечения болезни, затем больного в целом до улучшения качества жизни с интеграцией медицинских знаний – так эволюционировал подход в ведении пациентов до сегодня. Каждый пациент проходит свою направляющую «анатомо-физиологических» составляющих, в которых тесно сплетены и генетические детерминанты, и возраст, и образ жизни, исходы после родов.

Вступая в контролируемый шторм менопаузальной перестройки, женщина ожидает от врача безопасности, поддержки не только в продлении молодости, но и в сохранении здоровья, уверенности в своих возможностях, привычном ритме жизни.

Менопаузальный мочеполовой синдром (ММС), ранее известный как вульвовагинальная атрофия, атрофический вагинит или урогенитальная атрофия, характеризуется клиническими симптомами, вторичными по своему клиническому проявлению. Мочеполовой синдром в период менопаузы является гипоэстрогенным состоянием с последствиями, которые затрагивают состояние наружных половых органов, имеют влияние на сексуальную жизнь и работу мочеполовых органов. В той или иной мере симптомы ММС проявляются у большого количества женщин: их отмечают примерно 15% опрошенных в период менопаузы женщин [1] и около 40–54% пациенток в период постменопаузы [2]. В связи с ожидаемой продолжительностью жизни, которая увеличивается во всем мире, данная группа женщин также будет расширяться за счет группы пациентов старше 65 лет, доля которых составит 1/6 населения к следующей декаде XXI века.

Большая значимость проблемы перестройки состояния женского организма в перименопаузальный и мено-

паузальный периоды и недостаточность свидетельств об этом – это парадокс, в котором отражаются одновременно и неготовность обсуждать симптомы с профессионалом, и недостаточность внимания со стороны врача. Острота симптомов климактерия: приливы, сосудистые реакции, нарушения ритма сердца, изменения настроения, метаболические проблемы в авангарде клинических манифестаций маскирует незначительные, на первый взгляд, дискомфорт и сухость слизистой оболочки, нарушения мочеиспускания.

ММС часто не диагностируют из-за смущения пациентов обсуждать подобную проблему [3], или же они игнорируют эти симптомы. Данные исследования свидетельствовали, что только 4% пациенток могли связать симптомы атрофии с менопаузой [4]. Примерно 25% женщин обращаются за медицинской помощью, 54% обсуждают качество своей половой жизни с врачом, 33% никак не поднимают данную тему. Также отмечаются случаи резкой ятрогенной гормональной перестройки (хирургическая, лучевая, химическая менопауза), где качество жизни резко и внезапно ухудшается и усугубляет уже имеющиеся психологические проблемы (наличие онкологического заболевания, потеря органа, страх потери женской самоидентификации в связи с утратой репродуктивных органов).

Описать данное состояние только как нехватку эстрогенов, циркулирующих в крови, было бы совершенно недостаточным. Калейдоскоп клинических симптомов обусловлен самой физиологией эмбрионального развития и площадью экспрессии эстрогеновых рецепторов мочеполовых органов.

Клинические проявления

Клиницисты играют важную роль в распознавании симптомов ММС, поскольку большинство женщин могут не указывать на их наличие во время визита. Более того, примерно половина пациенток имеют мягкую или умеренную форму проявлений ММС, и таким пациентам установить диагноз бывает особенно сложно. Может быть маскировка клинических проявлений и как следствие – длительное (зачастую малоэффективное) лечение у специалистов другого профиля (например урологов).

Проявления ММС делятся на симптомы, затрагивающие наружные половые органы, и урологические симптомы (таблица).

Патофизиология

Профиль симптомов всегда будет зависеть от степени экспрессии эстрогеновых рецепторов на органах-мишенях. Здесь необходимо взглянуть на проблему исторически, так сказать – ex utero. В период развития эмбриона женского пола урогенитальный синус, миоллеровы протоки и синовагинальный узел (так называемый миоллеров бугорок) образуют преддверие влагалища и нижнюю 1/5 влагалища, мочевого пузыря, зону мочевого треугольника и всего мочеиспускательного канала. Слияние миоллеровых протоков образует матку и верхние 4/5 части влагалища. Таким образом, наружные половые органы и нижние отделы мочеполового тракта образуют единый орган-мишень к эстрогенам.

Мочеполовые симптомы в период менопаузы

Симптом (наружные половые органы)	Осложнения	Симптом (мочевая система)	Осложнения
Вагинальная тазовая боль и давление Сухость Раздражение/чувство жжения Повышенная чувствительность Зуд вульвы Снижение тургора и эластичности Надлобковая боль Экхимоз Эритема Истончение волос на лобке Истончение / бледность эпителия влагалища Синехии малых половых губ Наличие петехий Сглаженность рельефа вагинального эпителия Повышенная вагинальная рыхлость	Лабияльная атрофия Атрофия и поражения вульвы Атрофия бартолиновых желез Интравагинальная ретракция мочеиспускательного канала Изменения pH Опущение влагалища и цервикальные выделения Пролапс тазовых органов Выпадение свода влагалища Вагинальный стеноз и укорочение влагалища	Увеличение частоты мочеиспускания Императивность Никтурия Стресс-недержание Расстройство мочеиспускания Гематурия Хронические инфекции мочеполового тракта	Ишемия треугольника мочевого пузыря Мясной стеноз Цистоцеле и ректоцеле Выпадение мочеиспускательного канала Атрофия мочеиспускательного канала Ретракция мочеиспускательного канала и связанные с этим нарушения мочеиспускания Выпадение матки Уретральный полип или карункул
Сексуальные расстройства			
Потеря либидо Отсутствие возбуждения Недостаточность смазки Диспареуния Отсутствие оргазма Тазовая боль Кровотечение или мажущие выделения во время полового акта			

Gandhi. Genitourinary syndrome of menopause. Am J Obstet Gynecol 2016.

Атрофия нижних отделов мочевого тракта также является следствием гипоэстрогенных состояний. Количество эстрогеновых рецепторов в менопаузальный период уменьшается, но никогда не исчезает полностью. В вульвовагинальной ткани эстрогеновые рецепторы типа α экспрессируются преимущественно в пременопаузе и постменопаузе, тогда как эстрогеновые рецепторы β экспрессируются только в пременопаузе [5]. Терапевтические эффекты реализуются через влияние на эти рецепторы (препараты экзогенных эстрогенов). Изменение физиологии всех тканей, чувствительных к эстрогенам, обуславливает вазоактивный эффект с образованием трансудата (вагинального лубриканта) и секрета бартолиновых и цервикальных желез.

Пролиферация эпителия и улучшение трофики гладких мышц стенок влагалища также стоят в ряду непосредственных эстрогензависимых эффектов. Формирование складчатости стенки влагалища снижает частоту микротравм, увеличивает растяжимость влагалища (содержание гиалуроновой кислоты, коллагена и эластина возвращается к физиологическому уровню). Кроме структурных нарушений (снижение и прекращение кровоснабжения, уплотнение соединительной каркасной ткани, уменьшение стратификации эпителия, уменьшение уровня эстрогена в промежуточных и базальных слоях), гипоэстрогенный фон непосредственно влияет на биоценоз вагинальной стенки. Уменьшение образования гликогена и, как результат, исчезновение преобладающей флоры палочек Додерлейна,

которые образуют молочную кислоту, дополняют патофизиологию процесса.

Нормальный pH вагинального секрета, который лежит в диапазоне 3,5–4,5, обеспечивает естественную конкурентную среду против флоры (*E.faecalis*, *E.coli*, *Streptococci B type*, *B.difteroidae*). Доминантная флора в совокупности с толщиной стенки влагалища и мочеиспускательного канала являются естественным барьером. Знание нормальной физиологии помогает исключить ненужное использование антибиотиков.

Изменение структуры коллагена в сочетании с атрофией вагинальной стенки и стенки мочевого пузыря ведет к потере эластичности тазовых структур и появлению или усилению симптомов недержания мочи. Более сухая и атрофичная стенка влагалища в сочетании с дополнительными воспалительными явлениями приводит к диспареунии.

Эстрогеновый дефицит снижает сенсорный порог в области треугольника Льюто в ответ на растяжение мочевого пузыря и ухудшает показатели давления в мочеиспускательном канале, что провоцирует urgentные позывы [6]. Дисфункция соединительной ткани приводит к нарушению функции сфинктера и провоцирует стрессовое недержание мочи. Для сравнения: у женщин в пременопаузе основной причиной недержания являются анатомические, а в постменопаузе – атрофические явления [7]. Длительно существующие симптомы могут приводить к дальнейшей потере чувствительности тканей к эстрогенам [5].

Немного о причинах

ММС – это следствие, а не причина. В основе синдрома лежит модуляция уровня основных эстрогеновых гормонов. Эстрадиол, эстрон и эстриол преимущественно вырабатываются яичниками. В период перехода между пре- и постменопаузой эстрон становится преобладающим. Эстриол играет второстепенную роль в связи с коротким периодом полувыведения и с небольшой зоной клинического действия (нижние отделы мочеполового тракта, матка и влагалище), с отсутствием воздействия на рецепторы в других тканях. Однако именно это и позволило обратить на него внимание клинических фармакологов.

Нужно отличать естественные причины развития ММС от ятрогенных (таких, как применение антиэстрогенов или химиотерапии как причины гипоэстрогении, например при терапии рака грудной железы).

Оценка

У пациентов, у которых выявлены клинические проявления, оценка должна включать кроме физикального осмотра ряд существенных деталей, таких, как аллергические реакции на парфюмерную и косметическую продукцию, прокладки, металлы. При обследовании учитываются проведение овариоэктомии, оценка гормонального статуса, семейный анамнез климактерия по женской линии. Во время физикального обследования обращают внимание на истончение и рыхлость лабиальных тканей, эритематозные поражения, стенозы и сопровождающую их болезненность. Инфекционные причины: для диагностики требуется исключить бактериальный вагиноз, трихомоноз, кандидоз. Обращают внимание также и на повреждения слизистой оболочки потенциально насильственного характера.

Принципы терапии

Эстрогенная терапия является стандартным режимом для лечения ММС. Все виды терапии эстрогенами вызывают эффекты в целевых зонах независимо от формы приема (орально, перкутанно, на слизистую оболочку). Однако применение системных препаратов накладывает ряд ограничений и заставляет взвешивать все pro et contra перед назначением.

Системное применение делает необходимым проведение дополнительных диагностических обследований и процедур для профилактики эндометриальной неоплазии или гормон-зависимого рака грудной железы. Хотя системная терапия не уменьшает риска остеопороза и не влияет на выраженность вазомоторной симптоматики, около 90% пациенток отмечают субъективные системные улучшения [8]. Побочные эффекты редки, самыми частыми побочными эффектами являются повышение чувствительности грудных желез и их увеличение, тошнота, боль в спине. Со стороны вагинальных эффектов пациенты могут столкнуться с появлением вагинальных кровотечений, покраснений и раздражения в месте аппликации препарата. Часто наблюдается появление выделений и зуд, из инфекций нередко диагностируют кандидоз и бактериальный вагиноз.

Системная терапия необходима в том случае, если симптомы ММС не являются единственными и необходимо устранить приливы и предотвратить потерю костной ткани. Местная терапия предпочтительна тогда, когда симптомы ММС являются ведущими или по каким-то причинам системные эффекты от использования эстрогенов нежелательны [9].

В последнем случае стоит обратить внимание на препараты местного применения на основе эстриола. В одном из исследований [10] среди задач было изучение профиля эстриола в плазме крови, и большинство данных мета-обзора отмечало короткие (часы) пики эстриола в плазме крови через 1 час. Отсутствие влияния на эндометрий при приеме

0,5 мг эстриола дважды в неделю отмечалось в некоторых исследованиях с наблюдением пациентов в течение года и обязательным гистероскопическим контролем. Этот режим внесен в рекомендации по применению единственного препарата местного эстрогена, зарегистрированного в Украине – препарата Овестин.

Эффективна ли подобная терапия в достаточной мере? Безусловно. Пациенты отмечают быстрое исчезновение чувства сухости (в пределах первой недели использования), в течение первого месяца улучшаются инфекционные профили, происходит увеличение толщины вагинальной стенки. Урологические симптомы исчезают одними из последних, поскольку эффекты улучшения состояния каркасных белков развиваются более медленно [10].

Продолжительность терапии, мониторинг и потенциальные риски

Принципы продолжительной терапии (более 1 года) до сих пор не подкреплены объемными исследованиями. Единственная рекомендация – когда эффект будет достигнут, необходим переход на поддерживающую дозу. В среднем значимое облегчение симптомов может быть достигнуто к трем неделям использования, хотя у некоторых женщин это может потребовать 4–6 недель. У около 80–90% женщин может наблюдаться субъективное улучшение, а отсутствие эффекта должно всегда наводить на мысль о других состояниях, таких, как дерматит или вульводиния. Средние рекомендованные сроки – 3–6 мес.

Побочные нежелательные явления локальной терапии эстрогенами редки. Чаще всего могут фиксироваться местные реакции раздражения или зуд, изменение характера выделений из влагалища, вагинальные кровомазания, болезненные ощущения в груди и парестезии. В проведенных исследованиях не продемонстрировано никаких доказательств увеличения количества случаев тромбозов или появления метастазов у пациенток, которые перенесли рак грудной железы и использовавших вагинальные препараты для облегчения симптомов [11].

Выводы и рекомендации

Постменопаузальная вагинальная атрофия является частой причиной возникновения симптомов, существенно ухудшающих качество жизни пациентов. Данные состояния часто находятся вне зоны внимания врачей и плохо осознаются самими пациентами.

Лечение препаратами локального эстрогена – это простой, безопасный и высокоэффективный способ устранить симптомы и избежать возможных осложнений.

Ключевые рекомендации от Международного общества менопаузы следующие [12]:

- Очень важно, чтобы медицинские работники регулярно открыто обсуждали с женщинами в период постменопаузы симптомы вагинальной атрофии для повышения их выявляемости и как можно более раннего начала терапии.
- Лечение следует начинать как можно раньше и обязательно до момента завершения необратимых атрофических изменений.
- Лечение необходимо продолжать до достижения эффекта.
- Все местно применяемые средства эффективны, назначение и выбор препарата продиктованы наличествующими симптомами и медицинской историей пациента.
- Если доза эстрогена подобрана правильно, назначения прогестагена не требуется. Нет надежных данных исследований применения местных препаратов более 1 года.
- Если эстроген неэффективен или его применение нежелательно, вагинальные лубриканты могут помочь в облегчении некоторых симптомов вагинальной атрофии.

Місцеві естрогени у лікуванні вагінальної атрофії
О.В. Попков

Менопаузальний сечостатевий синдром (МСС), раніше відомий як вульвовагінальна атрофія, атрофічний вагініт або урогенітальна атрофія, характеризується клінічними симптомами, вторинними за своїм клінічним проявленням. Сечостатевий синдром у період менопаузи є гіпоестрогенним станом з наслідками, які торкаються стану зовнішніх статевих органів, справляють вплив на сексуальне життя і роботу сечостатевих органів. Тою чи іншою мірою симптоми МСС проявляються у великій кількості жінок: їх відзначають приблизно 15% опитуваних у період пременопаузи жінок і близько 40–54% пацієнок у період постменопаузи.

У зв'язку з очікуваною довготривалістю життя, яка збільшується у всьому світі, дана група жінок буде розширюватися за рахунок пацієнтів віком понад 65 років, частка яких становитиме 1/6 населення до наступної декади ХХІ століття.

Отже, МСС – складне захворювання, про наявність якого необхідно знати професіоналам для вчасного інформування пацієнта, щоб запобігти довгостроковим ризикам. Підбір терапії – це завжди дотримання балансу між усуненням медичної проблеми, урахуванням профілю ризиків для пацієнтів та поліпшення якості їхнього життя.

Ключові слова: менопаузальний сечостатевий синдром, атрофічний вагініт, нетримання сечі, хронічний цистит, місцеві естрогени.

Local estrogens in the treatment of vaginal atrophy
A.V. Popkov

Menopausal urogenital syndrome (MMS), formerly known as vulvovaginal atrophy, atrophic vaginitis, or urogenital atrophy, is characterized by clinical symptoms secondary to their clinical manifestation. Genitourinary syndrome during menopause is a hypoestrogenic condition with consequences that affect the condition of the external genital organs, have an impact on sex life and the work of the urinary organs. In one way or another, the symptoms of MMS are manifested in a large number of women: they are noted by approximately 15% of women who were interviewed during the premenopausal period and about 40–54% of the patients during the postmenopausal period. In connection with life expectancy, which is increasing worldwide, this group of women will also expand at the expense of a group of patients over 65 years old, whose share will be 1/6 of the population by the next decade of the 21st century. Thus, MMS is a complex disease, the presence of which is necessary for professionals to know in order to inform the patient in time in order to avoid long-term risks. Selection of therapy is always a balance between eliminating a medical problem, taking into account the risk profile for patients and improving their quality of life.

Key words: menopausal urogenital syndrome, atrophic vaginitis, urinary incontinence, chronic cystitis, local estrogens.

Сведения об авторе

Попков Александр Васильевич – руководитель Службы акушерства и гинекологии Медицинской сети «Добробут», 03151, г. Киев, ул. Семьи Идзиковских, 3; тел.: (044) 495-28-88

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Santiago Palacios. Managing urogenital atrophy. *Maturitas* Vol. 63, Iss. 4, 20 August 2009, P. 315-318.
2. Marco Di Bonaventura, Xuemei Luo, Margaret Moffatt, Andrew G. Bushmakina, Maya Kumar, Joel Bobula. The Association Between Vulvovaginal Atrophy Symptoms and Quality of Life Among Postmenopausal Women in the United States and Western Europe/ *Journal of Women's Health* Vol. 24, No. 9
3. Maire B., Mac Bride, Deborah J. Rhodes, Lynne T. Shuster. Vulvovaginal Atrophy, *Mayo Clinic Proceedings*, Vol. 85, Iss. 1, Jan. 2010, P. 87-94
4. R.E. Nappi & M. Kokot-Kierepa, Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. P. 36-44.
5. Gin-Den Chen, Rush H. Oliver, Benjamin S. Leung, Long-Yau, John Yeh. Estrogen receptor α and β expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women/ *Fertility and Sterility*/ Vol. 71, Iss.6, June 1999, P. 1099-1102
6. Dudley Robinson, Linda D. Cardozo, The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction/ *Urology*/ Vol. 62, Iss.4, Supplement 1, Oct. 2003, P. 45-51.
7. Hyun-Kyung Kim, So-Yeon Kang, Youn-Jee Chung, Jang-Heub Kim, and Mee-Ran Kim. The Recent Review of the Genitourinary Syndrome of Menopause/ *J. Menopausal Med.* 2015 Aug; 21(2): 65–71.
8. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L./ Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee / *Obstet. Gynecol.* 1998 Oct;92(4 Pt 2):722-7.
9. Brockie J. Managing menopausal symptoms: hot flushes and night sweats / *Nurs Stand.* 2013 Nov 20-26; 28(12):48-53.
10. Rueda C, Osorio AM, Avellaneda AC, Pinzón CE, Restrepo O. The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review/ *Climacteric.* 2017 Aug;20(4):321-330
11. Crandall CJ et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study/Menopause. 2018 Jan;25 (1):11-20.
12. Crandall CJ et al. Menopause 2018; 25(1): 11-20.

Статья поступила в редакцию 24.06.2019

УДК 618.5-089.888.61:612.821:616.8-07

Вплив партнерських пологів на адаптаційні можливості роділей

І.А. Усевич

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

Вивчення причин надмірної інтенсивності впливу стресових факторів є актуальним завданням сучасної медицини, тому наукове обґрунтування технології партнерських пологів дозволить оптимізувати акушерські і перинатальні наслідки та покращить психоемоційну адаптацію матері.

Мета дослідження: вивчення напруження адаптаційних резервів організму при партнерських пологах.

Матеріали та методи. Обстежено: I група – 30 роділей, які народжували самотійно, без партнера; II група – 30 роділей, у яких партнером під час пологів виступав чоловік; III група – 30 роділей, у яких партнером під час пологів був інший член родини. Проведено анкетування за допомогою шкал J. Teulor та Ch. Spielberger.

Результати. Описані кореляційні взаємовідносини між рівнями напруження психоемоційних адаптаційних можливостей у вагітних та роділей при партнерських пологах. Виявлена достовірна різниця за деякими психологічними чинниками та поведінковими реакціями.

Заключення. У роділей, у яких партнером під час пологів виступав не чоловік, а інший член родини, зростає психоемоційне напруження стосовно пологів, у яких присутній чоловік.

Ключові слова: психоемоційний стан, партнерські пологи, адаптаційні резерви, вагітність, рівень тривожності, шкала J. Teulor, шкала Ch. Spielberger.

Упровадження в практику акушера-гінеколога сімейно орієнтованих перинатальних технологій, сучасних принципів грудного вигодовування є частиною глобальної програми покращання демографічного клімату у нашій державі.

Сучасні перинатальні технології вирішують багато проблем пологового акту, але разом з тим пологи стають все більш «технологічними», а роль батька у появі нової людини на світ практично не підкреслюється. Мільйони родин в усьому світі виступають проти такої медикалізації пологового акту.

Пологи, навіть у разі самого сприятливого перебігу, представляють величезне психоемоційне навантаження [3, 4, 5]. Дослідженнями закордонних авторів встановлено, що однією з ключових потреб роділей є потреба почувати себе у безпеці. При цьому відзначається, що присутність партнера при пологах справляє не тільки позитивний вплив на роділля, при цьому знижується й відсоток усякого роду хірургічних, інструментальних і медикаментозних втручань [3, 4, 5].

Мета дослідження: вивчення напруження адаптаційних резервів організму при партнерських пологах.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено: I група – 30 роділей, які народжували самотійно, без партнера; II група – 30 роділей, у яких партнером під час пологів виступав чоловік; III група – 30 роділей, у яких партнером під час пологів був інший член родини (мати чи сестра).

Психоемоційний стан роділей визначали, провівши анонімно, для підвищення валідності, анкетування. У якості анкет використовували методіку, призначену для визначення рівня тривожності, запропоновану J. Teulor і адаптовану Т.А. Немчінін [1, 2]. Опитувальник складається з 50 тверджень. Сумарна оцінка:

- 40–50 балів розглядається як показник дуже високого рівня тривожності;
- 25–40 балів свідчать про високий рівень тривожності;
- 15–25 балів – про середній (з тенденцією до високого) рівень;
- 5–15 балів – про середній (з тенденцією до низького) рівень;
- 0–5 балів – про низький рівень тривожності.

Шкала самооцінки, розроблена Ч.Д. Спілбергером і адаптована Ю.Л. Ханінін, складається з двох частин, що окремо оцінюють реактивну і особистісну тривожність [1, 2]. Під час інтерпретації результати оцінюються у такий спосіб:

- до 30 балів – низька тривожність;
- 31–45 балів – помірна тривожність;
- 46 і більше балів – висока тривожність.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для визначення рівня тривожності за J. Teulor було проведено анкетування у всіх трьох групах роділей. Аналіз даних статистичного оброблення результатів дослідження, що включало розрахунок середнього бала рівня тривожності за J. Teulor та відповідно похибки, свідчить про відсутність достовірних змін в обстежуваних роділей при визначенні *t-критерію* Стьюдента (табл.1).

У той самий час, аналізуючи порівняльне графічне представлення отриманих даних, можна дійти висновку про суттєві відмінності рівня тривожності у відповідних групах роділей (мал. 1–3).

Можна відзначити, що у I групі переважають жінки з високим рівнем тривожності (63,33%), у 5 роділей взагалі зареєстровано дуже високий рівень тривожності (16,67%). Тобто 80% роділей, які народжували без партнера, мали високий та дуже високий рівень тривожності.

Зовсім іншу картину можна побачити на графічному представленні оцінки рівня тривожності у роділей II групи

Таблиця 1

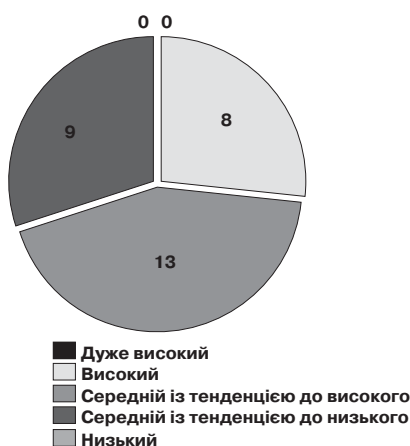
Рівень тривожності за методикою J. Teulor в адаптації Т.А. Немчіна, бали

I група, n=30	II група, n=30	III група, n=30
32,67±8,61	19,07±6,95	24,43±8,51

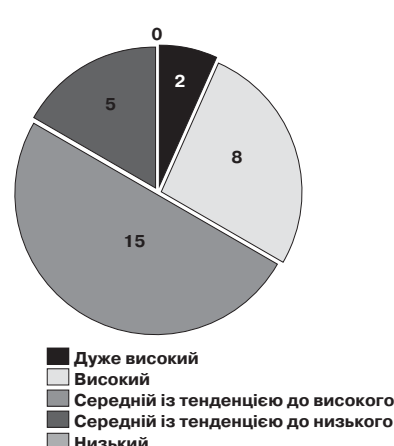
Примітка. * – статистично значуща різниця щодо контрольної групи, рівень значущості $p < 0,05$.



Мал. 1. Рівень тривожності, визначений за методикою J. Teulor, у роділей I групи, n



Мал. 2. Рівень тривожності, визначений за методикою J. Teulor, у роділей II групи, n



Мал. 3. Рівень тривожності, визначений за методикою J. Teulor, у роділей III групи, n

(див. мал. 2). Дуже високий, як і низький, рівень тривожності взагалі не спостерігався у жодній роділлі. Розподілення вагітних відбулось майже рівномірно по групах з високим рівнем тривожності, середнім із тенденцією до високого та середнім із тенденцією до низького рівня, відповідно 26,67%, 43,33, 30,00%.

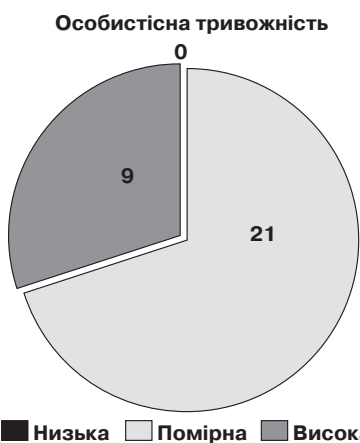
Отримані дані свідчать про позитивний вплив чоловіка у якості партнера під час пологів на психоемоційний стан роділлі.

У роділей III групи, у яких під час пологів була присутня мати або сестра, отримано наступні дані – мал. 3.

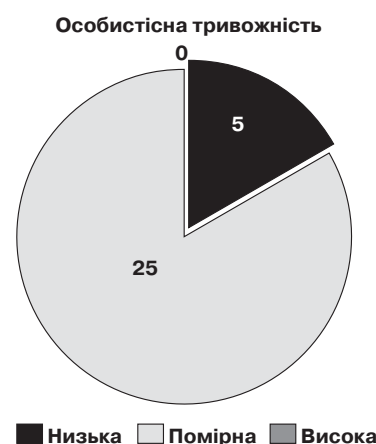
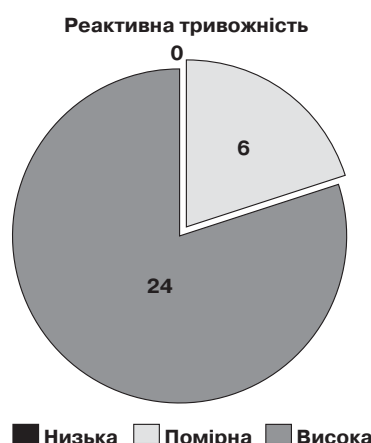
У цій групі також були відсутні жінки з низьким рівнем тривожності. У той самий час половина роділей (50%) мали середній із тенденцією до високого рівень тривожності, 26,67% мали високий та 2 (6,67%) роділлі дуже високий рівень. Отже, можна зазначити, що показники психоемоційного стану роділей III групи значно кращі, ніж у жінок I групи, хоча і поступаються показникам роділей із II групи.

Графічний аналіз заповнених вагітними контрольною групою шкал самооцінки дозволив підтвердити попередні висновки (мал. 4–6).

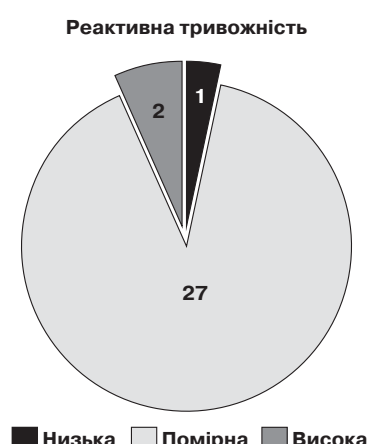
Шкала самооцінки, розроблена Ч.Д. Спілбергером і адаптована Ю.Л. Ханінім, складається з двох частин, що окремо оцінюють реактивну і особистісну тривожність. Особистісна тривожність характеризує стійку схильність сприймати велике коло ситуацій як загрозові, реагувати на такі ситуації станом тривожності. Реактивна тривожність характеризується напруженням, занепокоєнням, нервозністю. Дуже висока реактивна тривожність спричинює порушення уваги, іноді порушення тонкої координації. Дуже висока особистісна тривожність прямо корелює з наявністю невротичного конфлікту, з емоційними й невротичними зривами і з психосоматичними захворюваннями.



Мал. 4. Рівень тривожності за шкалою самооцінки за Ч.Д. Спілбергером у роділей I групи, n



Мал. 5. Рівень тривожності за шкалою самооцінки за Ч.Д. Спілбергером у роділей II групи, n



Жодна роділлі не мала низької як особистісної, так і реактивної тривожності. Більшість роділей (70%) мали помірну особистісну тривожність, у той самий час у 80% роділей спостерігалась висока реак-

тивна тривожність (мал. 4). Усе це характеризує I групу дослідження в цілому як групу із надмірним психоемоційним навантаженням.

Високий рівень реактивної тривожності спостерігався вже у 2 (6,67%) роділей II групи, а високого рівня особистісної тривожності не визначено у жодній роділлі II групи. У більшості роділей рівень реактивної тривожності, так, як і рівень особистісної тривожності, був помірним.

У роділей III групи, як і у роділей II групи, рівень реактивної тривожності, так, як і рівень особистісної тривожності, був помірним – відповідно 83,33% та 86,67% (див. мал. 6).

Але на відміну від роділей II групи, жінок із низьким рівнем як особистісної, так і реактивної тривожності не виявлено. Натомість у 13,33% та 16,67% роділей відповідно спостерігалась висока особистісна і реактивна тривожність. Це також підтверджує висновки про те, що роділля перебуває у найбільшому психоемоційному комфорті, коли поряд чоловік у якості партнера під час пологів.

ВИСНОВКИ

Детальний аналіз дозволив зробити висновки про велике психоемоційне напруження роділей під час пологів. Так,

Влияние партнерских родов на адаптационные возможности рожениц

И.А. Усевич

Изучение причин чрезмерной интенсивности влияния стрессовых факторов является актуальной задачей современной медицины, поэтому научное обоснование технологии партнерских родов позволяет оптимизировать акушерские и перинатальные исходы и улучшить психоэмоциональную адаптацию матери.

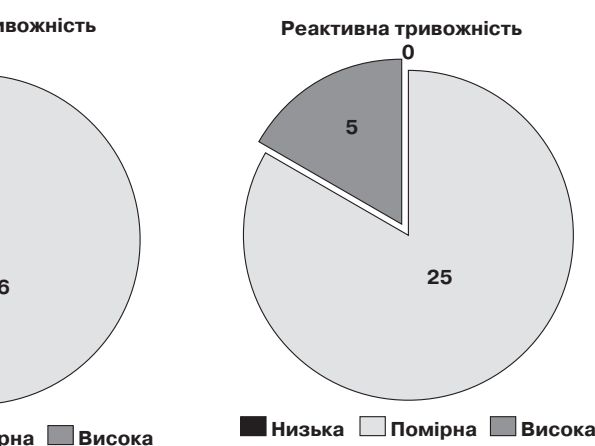
Цель исследования: изучение напряжения адаптационных резервов организма при партнерских родах.

Материалы и методы. Обследовано: I группа – 30 рожениц, которые рожали самостоятельно, без партнера; II группа – 30 рожениц, у которых партнером в родах выступал муж; III группа – 30 рожениц, у которых партнером в родах был другой член семьи. Проведено анкетирование с использованием шкал J. Teylor, Ch. Spielberger.

Результаты. Описаны корреляционные взаимоотношения между уровнями напряжения психоэмоциональных адаптационных возможностей у рожениц при партнерских родах. Выявлено различие по некоторым психологическим факторам и поведенческим реакциям.

Заключение. У рожениц, у которых партнером в родах выступал не муж, а другой член семьи, возрастает психоэмоциональное напряжение по отношению к родам, в которых присутствовал муж.

Ключевые слова: психоэмоциональное состояние, партнерские роды, адаптационные резервы, беременность, уровень тревожности, шкала J. Teylor, шкала Ch. Spielberger.



Мал. 6. Рівень тривожності за шкалою самооцінки за Ч.Д. Спілбергером у роділей III групи, n

80% роділей, які народжували без партнера, мали високий та дуже високий рівень тривожності. У роділей, у яких у якості партнера виступала мати або сестра, половина (50%) мали середній із тенденцією до високого рівень тривожності. Найбільший психологічний комфорт спостерігався у роділей, де чоловік виступав у якості партнера, при цьому більшість роділей (70%) мали помірну особистісну тривожність.

Influence of partner childbirth on adaptation opportunities of women in labor

I.A. Usevych

Studying of the reasons of excessive intensity of influence of stressful factors is a relevant problem of modern medicine therefore scientific justification of technology of partner childbirth for optimization of obstetric and perinatal outcomes and psychoemotional adaptation of mother.

The objective: studying of tension of adaptation reserves of an organism at partner childbirth.

Material and methods. It is inspected: I group – 30 women in labor who gave rise independently, without partner; II group – 30 women in labor at whom as the partner in labor the husband acted; III group – 30 women in labor who a partner in labor had other family member. It is carried out questioning with use of scales of J. Teylor, Ch. Spielberger.

Results. In article the described correlation relationship between levels of tension of psychoemotional adaptation opportunities at women in labor at partner childbirth. The distinction on some psychological factors and behavioural reactions is revealed.

Conclusion. At which at women in labor as the partner in labor not the husband, but other family member acted, psychoemotional tension in relation to childbirth in which increases there was a husband.

Key words: psychoemotional state, partner childbirth, adaptation reserves, pregnancy, childbirth, uneasiness level, scale Taylor, scale Spielberg.

Сведения об авторах

Усевич Игорь Анатольевич – Кафедра акушерства и гинекологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Тараса Шевченко, 13/7; тел.: (044) 405-02-51. E-mail: ag3nmu@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Общая психодиагностика / Под ред. Э.Р. Ахмеджанова. – М., 1995. – 320 с.
- А.А. Бодалева, В.В. Столина. – СПб., 2000. – 440 с.
- Психологические тесты / Под ред. Э.Р. Ахмеджанова. – М., 1995. – 320 с.
- Рыжков В.Д. Психопрофилактика и психотерапия функциональных расстройств нервной системы у беременных женщин // Мед. помощь, 1996, № 3. – С. 33–36.
- Филиппова Г.Г. Психология материнства / Г.Г. Филиппова. – М., 2002. – 240 с.
- Olin R-M., O'Hara M.W. Postpartum Depression: What We Know // Journal of Clinical Psych. – 2009. – Vol. 65 (12). – P. 1258–1269.

Статья поступила в редакцию 21.06.2019

Репродуктивний потенціал жінок із матковим фактором безплідності

Околох Онієка Гібсон, О.М. Макаруч, М.І. Римарчук, О.М. Островська
Івано-Франківський національний медичний університет

Внутрішньоматкова патологія, її діагностика та лікування залишаються найбільш актуальною проблемою оперативної гінекології та репродуктології, що пов'язано із значним поширенням підслизової міоми матки, спайкового процесу (синехій) у порожнині матки, гіперплазії ендометрія та поліпозу.

Мета дослідження: на підставі детального аналізу анамнестичних даних жінок з внутрішньоматковим фактором безплідності виокремити групу високого ризику, яка вимагає більш глибокого вивчення гормональних особливостей та стану ендометрія.

Матеріали та методи. В обсерваційне крос-секційне ретроспективне дослідження методом суцільної вибірки були відібрані 105 історій хвороби жінок всіх вікових категорій із внутрішньоматковою патологією – поліп ендометрія, гіперплазія ендометрія, внутрішньоматкові синехії, – які лікувались у відділеннях безплідного шлюбу, планування сім'ї та гінекологічному відділенні. У роботі було використано спеціальні інструментальні методи дослідження: ультразвукове дослідження, гістеросальпінгографія, гістероскопія, патоморфологічне дослідження видалених препаратів.

Результати. Клінічна симптоматика при внутрішньоматковій патології у пацієнок з тривало лікуваною безплідністю представлена порушеннями менструального циклу, такими, як гіпоменорея, аменорея, хронічний тазовий біль, облітерація каналу шийки матки. Крім того, характерними є ускладнення вагітності, які проявляються невиношуванням, загрозою переривання, аномаліями плацентації, що значуще знижує репродуктивний потенціал та якість життя. **Заключення.** Серед пацієнок із внутрішньоматковою патологією як провідною причиною безплідності доцільно виділити окрему групу високого ризику невиношування, причому дана приналежність залежить від кількості внутрішньоматкових втручань, віку жінки, інфекційного профілю та комбінації основних факторів. Методом стратифікаційного аналізу доведено, що інструментальні втручання в анамнезі у п'ять разів збільшують шанси невдалих спроб за програмами допоміжних репродуктивних технологій (OR=5,92; 95% CI: 2,18–14,32; p<0,05). Крім того, вагомими факторами є високі інфекційні індекси та запальна хвороба матки, що у сім разів збільшують ризик репродуктивних невдач (OR=7,36; 95% CI: 3,72–16,16; p<0,005), оперативні втручання на органах малого таза і матці – удвічі, а супроводжуючі дисгормональні порушення та дисфункція яєчника – у п'ять разів (OR=5,84; 95% CI: 1,19–12,26; p<0,002).

Ключові слова: матковий фактор безплідності, гіперплазія ендометрія, поліпоз, маткові синехії, репродуктивні невдачі.

Внутрішньоматкова патологія, її діагностика та лікування залишаються найбільш актуальною проблемою оперативної гінекології та репродуктології, що пов'язано зі значним поширенням підслизової міоми матки, спайкового процесу (синехій) у порожнині матки, гіперплазії ендометрія та поліпозу [1, 2, 3]. В останні роки прогресує зростання частоти патології ендометрія та міометрія у структурі гінекологічної захворюваності збільшує частку аномальних маткових кровотеч, безплідності, синдрому хронічного тазового болю [3, 4]. Упровадження ендоскопічних технологій суттєво змінило класичні підходи до

їхньої діагностики та лікування [5, 6, 7]. Це дозволяє не тільки провести огляд порожнини матки, але й у разі діагностики внутрішньоматкової патології виконати хірургічне втручання.

Одним із можливих чинників, що зумовлюють порушення репродуктивної функції, може бути недіагностована патологія ендометрія [8, 9, 10]. На сьогодні описано низку молекулярно-біологічних факторів, що відіграють важливу роль у процесі імплантації, серед яких: фактори росту, молекули адгезії, цитокіни тощо [11, 12, 13]. В останні роки опубліковано низку наукових досліджень, що стосуються стану специфічних білків-рецепторів, чутливих до стероїдних гормонів. Це дозволило висунути наукове припущення щодо недостатності рецепторного апарату як провідної причини невиношування. Існують літературні повідомлення, які свідчать, що наявність в анамнезі мимовільних викиднів з інструментальним внутрішньоматковим втручанням спричинює розвиток запальних процесів як у матці (внутрішньоматкові синехії, хронічний ендометрит), так і у придатках матки (хронічний сальпінгофорит, непрохідність маткових труб). Серед можливих механізмів порушення репродуктивної функції відзначають такі моменти, як порушення скоротливої здатності біометрія, структурні зміни ендометрія, локальні запальні дисциркуляторні реакції, порушення локального гормонального гомеостазу, рецепторні та біохімічні зміни ендометрія [8, 9, 13]. Результати таких досліджень нечисленні та дискусійні.

Мета дослідження: на підставі детального аналізу анамнестичних даних жінок з внутрішньоматковим фактором безплідності виокремити групу високого ризику, яка вимагає більш глибокого вивчення гормональних особливостей та стану ендометрія.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В обсерваційне крос-секційне ретроспективне дослідження методом суцільної вибірки були відібрані 105 історій хвороби жінок всіх вікових категорій із внутрішньоматковою патологією, які лікувались у відділеннях безплідного шлюбу, планування сім'ї та гінекологічному відділенні.

Критерії включення: згода на участь у дослідженні; наявність однієї або кількох нозологій, пов'язаних із патологією ендометрія, – поліп ендометрія, гіперплазія ендометрія, внутрішньоматкові синехії.

Для більш глибокого розуміння глибини проблеми безплідних шлюбів у випадку провідного маткового фактора і розроблення дієвого алгоритму діагностики і лікування у таких подружніх пар було проведено ретельне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження, а також аналітичне порівняння трьох груп жінок з безплідністю в анамнезі (105 пацієнок), які були розподілені наступним чином:

I група – 35 пацієнок з поліпами ендометрія,

II група – 35 пацієнок із матковими синехіями,

III група – жінки із гіперплазією ендометрія.

Зазначені групи пацієнок були зіставні між собою та із контрольною групою практично здорових жінок (30 осіб).

У роботі було використано наступні спеціальні інструментальні методи дослідження: ультразвукове дослідження на 5–7-й та 20–22-й день менструального циклу (апарат

Aloka SSD-1200, Японія) із використанням системи контактного сканування з конвексними та лінійними датчиками з частотою 3,5 МГц (для трансабдомінальної методики) і 5 МГц (для трансвагінальної методики), гістеросальпінгографія (на апараті Siremobil 2000 Simens, Німеччина) із використанням водорозчинного препарату урографін 76% фірми Schering (Німеччина), гістероскопія, патоморфологічне дослідження видалених препаратів. Для забезпечення діагностичного втручання та хірургічного лікування було використано гістерорезектоскоп 09 мм фірми «Karl Starz» (Німеччина) з телескопом 04 мм та кутом зору 0°, 12° і 30°. У якості внутрішньоматкового середовища було використано низьков'язкі розчини: 5% розчин глюкози і гліцину.

Статистичне оброблення результатів дослідження здійснювали з допомогою пакета програм Microsoft Office Excel та Statistica 6.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Із 105 обстежених жінок з порушенням репродуктивної функції у 69 (65,7%) відзначено вторинну безплідність, а у 36 (34,3%) – первинну, разом із досить значущим терміном безплідності (до $5,9 \pm 0,5$ року). Під час вивчення акушерсько-гінекологічного анамнезу у зазначеної категорії пацієнок встановлено високу частоту штучного переривання вагітності (82 – 78,1%), перш за все у пацієнок II групи – у 24 (68,6%) жінок, а у 15 з них (62,5%) – більше трьох разів. Мимовільні викидні в анамнезі виявляли у 32 (30,5%) жінок, з них у 5 (15,6%) – звикле невиношування. У всіх пацієнок у медичній карті знаходилися протоколи гінекологічних оперативних втручань, серед яких основну групу становили гістероскопії. Особливостями менструальної функції були: аменорея – у 27 осіб (25,7% випадків), олігоменорея – у 19 (18,9%) пацієнок, поодинокі випадки опсоменореї та гіпоменореї – в 11 (10,5%) випадках.

Складовими екстрагенітальної соматичної патології були наступні нозології:

- 31 (29,5%) випадок тиреопатій (гіпотиреоз та дифузний токсичний зоб),
- 9 (8,6%) випадків хронічних захворювань органів травлення,
- 27 (25,7%) випадків вегетосудинної дистонії за гіпертонічним типом,
- 1 (0,9%) випадок хронічного гломерулонефриту.

Разом з тим, у жінок із матковим чинником імплантаційної дисфункції виявлено не тільки порушення генеративної функції (первинна та вторинна безплідність), але і невиношування, загрозу переривання, аномалії плацентації, а також зміни менструальної функції (мено- або/і метрорагія – у 37 (35,2%) пацієнок, альгоменорея – у 27 (25,7%), аменорея та гіпоменструальний синдром – практично у третини пацієнок). Аналіз зазначених в анамнезі гінекологічних захворювань виявив також значущий відсоток сальпінгоофоритів (у кожної третьої пацієнтки), дисфункції яєчників – у 29 (27,6%), доброякісних новоутворень яєчників (кісти і кістоми) – у 19 (18,1%), ектопічної вагітності – у 6 (5,7%) жінок. Окрім цього, у 23 (21,9%) пацієнок безплідність супроводжувалася поєднанням гінекологічної патології: із склерополікістозом яєчників, кістами яєчника та фіброміомою матки із субмукозним вузлом. Привертає на себе увагу велика кількість клінічних випадків запальної хвороби матки – у 26 (24,8%) жінок, що може бути причиною виникнення маткових синехій, хронічного тазового болю, облітерації каналу шийки матки. Больовий синдром спостерігався у 22,8% пацієнок I і II груп та у 31,4% – у випадку маткових синехій. Особливий інтерес представляють безсимптомний перебіг даного захворювання, коли найбільш частою скаргою була безплідність.

Фонові захворювання шийки матки відзначено у 17 (16,2%) випадках, у 9 (8,7%) випадках проведена деструкція шийки матки із використанням різного виду впливу (лазер або кріо). Усі пацієнтки неодноразово були піддані внутрішньоматковому втручання – роздільному діагностичному вишкрібанню порожнини матки або гістероскопії. При цьому найбільш часто діагностували:

- поліпоз та гіперплазію ендометрія – 50,5%,
- підслизові міоматозні вузли – 13,3%,
- внутрішньоматкові синехії – 33,3%,
- внутрішньоматкові перетинки – 9,5%.

Репродуктивні наслідки після хірургічної корекції маткової патології були такі:

- у 47 (44,8%) випадках вагітність закінчилася на 40–41-у тиждні,
- мимовільні викидні становили 18 (17,1%) випадків,
- істміко-цервікальна недостатність – від 17,1% до 22,6% випадків,
- прееклампсія – 56,2% випадків,
- плацентарна дисфункція – 46,7% випадків,
- затримка росту плода – 22,9% випадків,
- пологи ускладнилися у 24,8% випадків (структура ускладнень представлена неправильним положенням плода, слабкістю пологової діяльності, аномаліями плацентації, матковими кровотечами).

Під час проведення гістероскопії найбільш частими ознаками патологічного процесу в ендометрії були: нерівномірна товщина ендометрія (86,7% випадків), нерівномірне забарвлення та гіперемія слизової оболонки (63,8%), точкові крововиливи (52,4%). Під час гістологічного дослідження біоптату з порожнини матки у 68 (64,8%) пацієнок структура ендометрія на 22–24-й день менструального циклу зберігала ознаки гіоплазії із неоднорідною ехоструктурою.

Методом стратифікаційного аналізу доведено, що інструментальні втручання в анамнезі у п'ять разів збільшують шанси невдалих спроб програм допоміжних репродуктивних технологій (OR=5,92; 95% CI: 2,18–14,32; $p < 0,05$). Крім того, вагомими факторами є високий інфекційний індекс та запальна хвороба матки, що у сім разів збільшують ризик репродуктивних невдач (OR=7,36; 95% CI: 3,72–16,16; $p < 0,005$), оперативні втручання на органах малого таза і матці – удвічі, а супроводжуючі дисгомональні порушення та дисфункція яєчника – у п'ять разів (OR=5,84; 95% CI: 1,19–12,26; $p < 0,002$).

ВИСНОВКИ

Клінічна симптоматика при внутрішньоматковій патології у пацієнок з тривало лікованою безплідністю представлена порушеннями менструального циклу, такими, як гіпоменорея, аменорея, хронічний тазовий біль, облітерація каналу шийки матки. Крім того, характерними є ускладнення вагітності, що проявляються невиношуванням, загрозою переривання, аномаліями плацентації, що значуще знижує репродуктивний потенціал та якість життя. Як переконливо свідчать результати клінічних досліджень, серед пацієнок із внутрішньоматковою патологією як провідною причиною безплідності доцільно виділити окрему групу високого ризику невиношування, причому дана приналежність залежить від кількості внутрішньоматкових втручань, віку жінки, інфекційного профілю та комбінації основних факторів.

Установлені анамнестичні та клінічні особливості диктують необхідність більш поглибленого вивчення гормонального гомеостазу організму та стану ендометрія у даної категорії пацієнок для розроблення ефективних лікувально-профілактичних і прогностичних методик. Це повинно насторожувати лікарів жіночих консультацій і центрів планування сім'ї вже зі спостереження на ранніх термінах вагітності таких жінок, а отримані дані обов'язково необхідно урахувати під час розроблення плану лікувально-профілактичних заходів у цій групі високого ризику, що є перспективним у програмі подальших наукових досліджень.

Репродуктивный потенциал женщин с маточным фактором бесплодия**Околох Ониека Гибсон, О.М. Макаrchук, М.И. Римарчук, О.Н. Островская**

Внутриутробная патология, ее диагностика и лечение остаются наиболее актуальной проблемой оперативной гинекологии и репродуктологии, что связано со значительным распространением подслизистой миомы матки, спаечного процесса (синехий) в полости матки, гиперплазии эндометрия и полипоза.

Цель исследования: на основе детального анализа анамнестических данных женщин с внутриутробным фактором бесплодия выделить группу высокого риска, которая требует более глубокого изучения гормональных особенностей и состояния эндометрия.

Материалы и методы. В обсервационное кросс-секционное ретроспективное исследование методом сплошной выборки были отобраны 105 историй болезни женщин всех возрастов с внутриутробной патологией – полип эндометрия, гиперплазия эндометрия, внутриутробные синехии, – которые лечились в отделениях бесплодного брака, планирования семьи и гинекологическом отделении. В работе были использованы специальные инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование, гистеросальпингография, гистероскопия, патоморфологическое исследование удаленных препаратов.

Результаты. Клиническая симптоматика при внутриутробной патологии у пациенток с длительно леченым бесплодием представлена нарушениями менструального цикла, такими, как гипоменорея, аменорея, хроническая тазовая боль, облитерация канала шейки матки. Кроме того, характерными являются осложнения беременности, проявляющиеся невынашиванием, угрозой прерывания, аномалиями плацентации, что существенно снижает репродуктивный потенциал и качество жизни.

Заключение. Среди пациенток с внутриутробной патологией как ведущей причиной бесплодия целесообразно выделить отдельную группу высокого риска невынашивания, причем данная принадлежность зависит от количества внутриутробных вмешательств, возраста женщины, инфекционного профиля и комбинации ведущих факторов. Методом стратификационного анализа доказано, что инструментальные вмешательства в анамнезе в пять раз увеличивают шансы неудачных попыток по программам вспомогательных репродуктивных технологий (OR=5,92; 95% CI: 2,18–14,32; p<0,05). Кроме того, весомыми факторами являются высокий инфекционный индекс и воспалительная болезнь матки, что в семь раз увеличивает риск репродуктивных неудач (OR=7,36; 95% CI: 3,72–16,16; p<0,005), оперативные вмешательства на органах малого таза и матке – вдвое, а сопровождающие дисгормональные нарушения и дисфункция яичника – в пять раз (OR=5,84; 95% CI: 1,19–12,26; p<0,002).

Ключевые слова: маточный фактор бесплодия, гиперплазия эндометрия, полипоз, маточные синехии, репродуктивные неудачи.

Reproductive potential of women with uterous infertility factor**Okoloh Onieka Gibson, O.M. Makarchuk, M.I. Rymarchuk, O.M. Ostrovska**

Intrauterine pathology, its diagnosis and treatment remain the most urgent problem of operative gynecology and reproduction, which is associated with a significant percentage of uterine submucosa, adhesions (senechias) in the uterus, endometrial hyperplasia and polyposis.

The objective: on the basis of a detailed analysis of anamnestic data of women with an intrauterine factor of infertility, identify a high-risk group, which requires a deeper study of the hormonal features and the state of the endometrium.

Materials and methods. 105 case histories of women of all ages with endometrial pathology – endometrial polyp, endometrial hyperplasia, intrauterine senechia, which were treated in the departments of infertile marriage, family planning and gynecological department, were selected for an observational cross-sectional retrospective study by continuous sampling. Special instrumental research methods were used in the work: ultrasound, hysterosalpingography, hysteroscopy, pathomorphological studies of remote preparations.

Results. Clinical symptoms of intrauterine pathology in patients with long-term infertility treatment are represented by menstrual disorders, such as hypomenorrhea, amenorrhea, chronic pelvic pain, and obliteration of the cervical canal. In addition, the characteristic complications of pregnancy, manifested by miscarriage, threatened termination, abnormal placentation, which significantly reduces the reproductive potential and quality of life.

Conclusions. Among patients with intrauterine pathology, as the leading cause of infertility, it is advisable to select a separate group of high risk of miscarriage, and this affiliation depends on the multiplicity of intrauterine interventions, the age of the woman, the infectious profile and a combination of leading factors. The method of stratification analysis proved that instrumental interventions in the history of five times increase the chances of unsuccessful attempts of assisted reproductive technology programs (OR=5,92; 95% CI: 2,18–14,32; p<0,05), besides a significant factor is a high infectious index and inflammatory disease of the uterus, seven times increases the risk of reproductive failure (OR=7,36; 95% CI: 3,72–16,16; p<0,005), surgery on the pelvic organs and the uterus doubled, and the accompanying dyshormonal disorders and ovarian dysfunction five times (OR=5,84; 95% CI: 1,19–12,26; p<0,002).

Key words: uterine infertility factor, endometrial hyperplasia, polyposis, uterine senechia, reproductive failure.

Сведения об авторах

Макаrchук Оксана Михайловна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65. *E-mail:* o_makarchuk@ukr.net

Римарчук Марианна Ивановна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65. *E-mail:* mariyana@meta.ua

Околох Ониека Гибсон – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65

Островская Оксана Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 55-31-65.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Авраменко Н.В., Грідина І.Б., Ломейко О.О. Хронічний ендометрит як чинник порушення репродуктивного здоров'я жінок // Запорізький медичний журнал. – 2015. – № 6 (93). – С. 93–97.
2. Запорожан В.Н. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия [Текст] / В.Н. Запорожан, Т.Ф. Татарчук, В.Г. Дубинина, Н.В. Косей // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1 (3). – С. 5–12.
3. Дисбаланс цитокинов и активность иммунновоспалительного процесса у женщин с бесплодием / Л.А. Трунова

[и др.] // Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 22–26.
4. Потапов В.О., Медведев М.В., Донська Ю.В. Проблема поєднаних гіперпроліферативних процесів матки (огляд літератури) // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2015. – № 11 (1). – С. 138–141.

5. Кінаш Н.М. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із поєднаним безпліддям в анамнезі / Н.М. Кінаш // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2015. – № 1. – С. 126–128.
6. Таболова В.К., Корнеева І.Е. Вплив хронічного ендометрита на

- исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфофункциональные и молекулярно-генетические особенности // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 17–22.
7. Татарчук Т.Ф. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? [Текст] / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугина, Т.Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. – 2015. – № 5 (25). – С. 7–13. doi: 10.18370/2309-4117.2015.25.7-13
8. Check J.H. Failure to improve a thin endometrium in the late proliferative phase with uterine infusion of granulocyte-colony stimulating factor // J.H. Check, R. Cohen, J.K. Choe // Clin Exp Obstet Gynecol. – 2014. – Vol. 41 (4). – P. 473–475.
9. Van den Bosch, T. Intra-cavitary uterine pathology in women with abnormal uterine bleeding: a prospective study of 1220 women [Text] / T. Van den Bosch, L. Ameye, D. Van Schoubroeck, T. Bourne, D. Timmerman // Timmerman Facts Views Vis Obgyn. – 2015. – Vol. 7, Issue 1. – P. 17–24.
10. Lacey J.V. Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan [Text] / J.V. Lacey, V.M. Chia, B.B. Rush, D.J. Carreon, D.A. Richesson, O.B. Ioffe et. al. // International Journal of Cancer. – 2012. – Vol. 131, Issue 8. – P. 1921–1929. doi: 10.1002/ijc.27457
11. Stewart E.A. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review [Text] / E.A. Stewart, C.L. Cookson, R.A. Gandolfo, R. Schulze-Rath // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2017. doi: 10.1111/1471-0528.14640
12. Johnston-MacAnanny E., Hartnett J., Engmann L., Nulsen J., Sanders M. and Benadiva, C. (2010). Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. Fertility and Sterility, 93 (2), pp. 437–441.
13. Cicinelli E., Ballini A., Marinaccio M., Polisenio A., Coscia M.F., Monno R., De Vito D. (2012). Microbiological findings in endometrial specimen: our experience. Arch. Gynecol. Obstet, 285 (5), 1325–9.

Статья поступила в редакцию 20.06.2019

СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»
ТЕПЕРЬ ИМЕЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧАТЬ

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

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

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

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

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

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

Контактный телефон редакции +38 044 498-08-80

Сайт www.med-expert.com.ua

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

Контактное лицо: Шейко Ирина Александровна

Мультимодальна періопераційна аналгезія кесарева розтину

О.В. Голяновський, О.А. Лоскутов, А.А. Падалко, Т.Ю. Дащенко

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

Проблема післяопераційного болю залишається однією з актуальних в сучасній хірургії, зокрема в акушерській практиці. Найоптимальнішим сучасним методом післяопераційного знеболювання є мультимодальна аналгезія, яка дозволяє зменшити застосування опіоїдів. У статті наведено огляд сучасної медичної літератури щодо методів періопераційного знеболювання, у тому числі мультимодальної аналгезії кесарева розтину, і висвітлення даної інформації з позицій доказової медицини. Наведені також попередні власні дані щодо переваг використання мультимодальної аналгезії у породіль у післяопераційний період.

Ключові слова: доказова медицина, кесарів розтин, післяопераційне знеболювання, мультимодальна аналгезія, TAP-блок.

Післяопераційний біль все ще залишається важливою проблемою сучасної хірургії та інтенсивної терапії, позаяк з ним пов'язано збільшення терміну перебування пацієнтів у лікувальному закладі й розвиток можливих ускладнень [1].

За даними різних авторів, більше 80% пацієнтів, яким виконують хірургічні операції або болісні діагностичні процедури, відчувають гострий післяопераційний біль [2, 3]. Як повідомляє J.L. Apfelbaum та співавтори, близько 86% пацієнтів страждають від помірного, важкого або сильного післяопераційного болю [2].

Гострий післяопераційний біль залишається серйозною проблемою у відділеннях інтенсивної терапії і часто недооцінюється, незважаючи на наявність великої кількості знеболювальних препаратів і різних методик знеболювання [4]. Так, за даними S.J. Dolin та співавторів, у пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень, інтенсивність болю оцінюють у кращому випадку у 40% пацієнтів [5].

Неадекватно контрольований біль негативно впливає на якість життя пацієнтів та їхнє функціональне відновлення, збільшуючи ризик післяопераційних ускладнень і ризик розвитку стійкого хронічного болю [6].

Біль і слабкість – це найбільш поширені проблеми, у тому числі й в акушерстві, на які скаржаться породіллі у ранній післяопераційний період, що може перешкоджати здатності

жінки доглядати за собою і новонародженим. Довготривалі больові відчуття у післяпологовий період призводять до збільшення застосування опіоїдів, порушень функції життєво важливих органів, кількості випадків післяпологової депресії та розвитку стійкого хронічного больового синдрому [7].

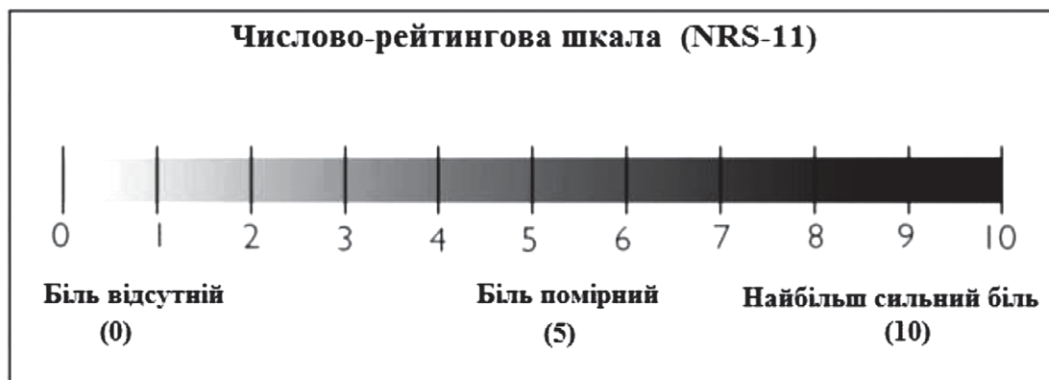
До того ж, як зазначають багато дослідників, опіоїди забезпечують початковий аналгетичний ефект, але потім зменшують поріг болю до нижчого, ніж вихідний, що призводить до розвитку опіоїд-індукованої гіпералгезії, а це у свою чергу призводить до необхідності збільшення кількості препарату у ранній післяопераційний період [8, 9]. Так, D.R. Hillman, H. Wall та співавтори на прикладі препарату реміфентаніл продемонстрували, що у добровольців посилення болю та індукції гіпералгезії спостерігалось вже після 30-хвилинної його інфузії у дозі 0,05–0,1 г/кг на 1 хв [10].

До того ж, як зазначають у своїх роботах J.A. Robertson та співавтори, розлади сну частіше діагностують у пацієнтів, які отримують опіоїди [11].

У 2013 році у журналі Anesthesiology вийшла стаття, у якій наводяться дані щодо оцінки болю у першу добу після операції у понад 50 тис. пацієнтів зі 105 клінік Німеччини – «Pain Intensity on the First Day after Surgery» [12]. У статті наведено рейтинг операцій за інтенсивністю больового синдрому у післяопераційний період (найвищі оцінки післяопераційного болю для 174 хірургічних втручань): 4-е місце посідає міомектомія; 9-е – кесарів розтин; 27-е – субтотальна гістеректомія; 57-е – операції з приводу позаматкової вагітності; 75-е – вагінальна гістеректомія. Для порівняння: 118-е – резекція легень, 120-е – гастректомія тотальна або субтотальна, 163-е – радикальна простатектомія [12].

Метою даної роботи є огляд сучасної літератури щодо методів періопераційного знеболювання, особливо мультимодальної аналгезії, висвітлення даної інформації з позицій доказової медицини, а також власного досвіду використання комплексного підходу до знеболювання кесарева розтину та ведення післяопераційного періоду.

Під час оцінювання больового синдрому у дослідженнях у нашій клініці було використано числово-рейтингову шкалу – NRS-11 (мал. 1).



Мал. 1. Числово-рейтингова шкала (NRS)

Шкала має багато переваг над візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), найголовнішими з яких є швидкість оцінювання больового синдрому, простота оцінювання результатів лікарем, відсутність необхідності у навчанні пацієнта та легке розуміння, навіть за наявності мовного бар'єра хворого з персоналом [13].

У 2016 році Американське товариство болю спільно з Американським товариством регіональної анестезії, а також з Американським комітетом анестезіологів з регіональної анестезії (American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists 'Committee on Regional Anesthesia) опублікували Рекомендації з менеджменту післяопераційного болю [14]. Згідно з даними рекомендаціями, для лікування післяопераційного болю пропонується використання мультимодальної аналгезії (strong recommendation) [14].

При мультимодальній аналгезії використовують цілу низку препаратів, що мають як місцевий, так і системний ефект і пригнічують ноцицептивні стимули на шляху від місця хірургічного втручання до мозку. Концепція мультимодальної аналгезії була введена Kehlet та співавторами у 90-х роках минулого століття у програмі Enhanced Recovery After Surgery – ERAS (покращене відновлення після операції), застосування якої поширилося на велику кількість хірургічних втручань і дозволяє пришвидшити процес одужання/реабілітації у післяопераційний період [1, 15].

Згідно з концепцією проведення стандартизованої мультимодальної аналгезії ERAS, передбачається застосування парацетамолу, дексаметазону, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), габапентиніду, а також використання місцевих і регіонарних анестезіологічних методів, що знижують потребу в оральних або парентеральних опіоїдах, які тривалий час були «золотим стандартом» післяопераційного знеболювання. Це сприяє зменшенню кількості опіоїд-асоційованих побічних ефектів, насамперед нудоти і блювання [1, 12].

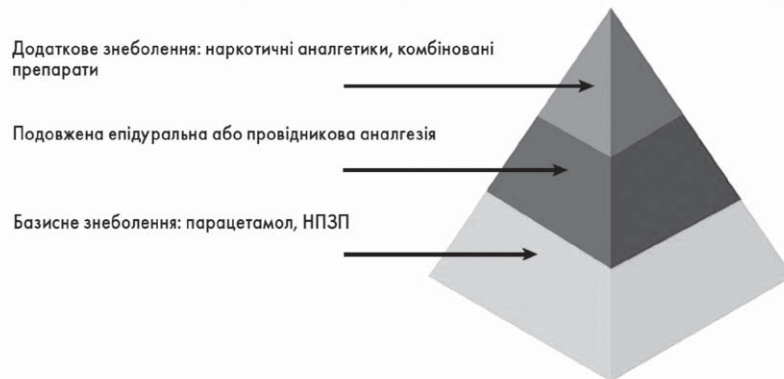
Фармакологічна терапія є важливим компонентом лікування післяпологового та післяопераційного болю. Оскільки більшість породіль в Україні підтримують грудне вигодовування, важливо під час раннього післяпологового періоду враховувати вплив усіх призначених препаратів на породіллю й новонародженого. Мультимодальна аналгезія поєднує в собі препарати, що мають різні механізми дії та потенціюють знеболювальний ефект. Якщо в схему післяопераційного лікування включені опіоїди, то мультимодальний режим, який застосовують у покроковому підході, дозволяє використовувати більш низькі дози останніх [7,16].

Рандомізовані дослідження, проведені у 2016–2018 рр., встановили, що мультимодальна аналгезія, яка включає одночасне використання комбінацій декількох лікарських засобів, що діють на різні рецептори, або 1 та більше лікарських засобів, що вводять різними методами (наприклад, системно і нейроаксіально), пов'язана з поліпшенням контролю болю і зниженням споживання опіоїдів порівняно з використанням одного лікарського засобу [15, 16, 17].

Зважаючи на це, важливим і необхідним є застосування покрокового режиму (мал. 2), що чітко описується у рекомендації № 6 Clinical Practice Guideline From the American Pain Society [16].

Наркотичні аналгетики хоч і є потужними знеболювальними засобами, але винесені на останню позицію, тому що ма-

Рекомендація 6
Рекомендується застосовувати мультимодальну аналгезію, тобто сумісне використання різних аналгетиків та методів знеболення у поєднанні з нефармакологічними методами лікування післяопераційного болю у дорослих та дітей (сильна рекомендація, високий рівень доказовості)



Мал. 2. Покроковий режим мультимодальної аналгезії

ють багато небажаних побічних ефектів. Вони можуть спричинити нудоту, блювання, сонливість, порушення гемодинаміки, пригнічення перистальтики кишечника, звикання, що може перешкоджати відновленню пацієнта після хірургічного втручання. Тому принцип мультимодальної аналгезії викликає суттєвий інтерес у медичній галузі загалом, а надання пацієнтам полікомпонентної терапії для боротьби з болем сприяє зменшенню кількості призначених опіоїдів або дозволяє взагалі уникнути застосування останніх. Так, наркотичні аналгетики можуть відігравати значну роль під час і відразу після операції, але не слід покладатися лише на них [18,19].

Більшість досліджень вивчення ефективності пероральних аналгетиків для лікування післяопераційного болю оцінювали препарати з різними механізмами дії, щоб визначити порівняльну ефективність за допомогою визначення методу дії одноразової дози. Одноразова доза ацетамінофену (500–1000 мг) полегшує біль краще, ніж плацебо [20, 21]. Незважаючи на те що дослідження мали невисоку ступінь доказовості, НПЗП (нестероїдні протизапальні препарати) виявилися більш ефективними, ніж ацетамінофен (парацетамол) відразу і через 4 год після кесарева розтину (відносний ризик 1,54; 95% CI: 1,07–2,22) [21].

Оскільки НПЗП мають непокращує аналгетичний і протизапальний ефекти, збільшення дози не покращує аналгезію, але підвищує ризик несприятливих ефектів [22, 23]. НПЗП чинять несприятливу побічну дію, пов'язану зі шлунково-кишковими розладами й ускладненнями, такими, як диспепсія, виразки та шлунково-кишкові кровотечі, а також можуть призводити до гемодинамічних порушень, підвищення артеріального тиску, хоча результати останніх досліджень піддають сумніву зв'язок між НПЗП і зазначеними вище ускладненнями [24, 25]. Після кесарева розтину використовували мелоксикам (15 мг) ректально на ніч у свічках з 1-ї доби післяопераційного періоду протягом 3–4 діб.

Коли стандартних доз НПЗП + ацетамінофен недостатньо, наступним кроком мультимодального підходу до аналгезії є додавання більш «м'якого опіоїда» (наприклад налбуфін – ненаркотичний опіоїдний аналгетик групи агоністів-антагоністів опіатних рецепторів) [26, 27]. Мінімальна доза цього аналгетика допомагає полегшити перебіг раннього післяопераційного періоду, покращує здатність жінки доглядати за новонародженим і зводить до мінімуму попадання ліків до грудного молока [28]. До того ж налбуфін усуває побіч-

ні ефекти регіонарної анестезії, знижує частоту свербіжів та нудоти, а також блювання (як раннього, так і пізнього) після спінальної анестезії під час кесаревого розтину [29].

Багато «легких опіоїдів» короткої дії доступні у комбінаціях, що включають і ацетамінофен. Більшість препаратів ацетамінофену мають максимальну дозу парацетамолу (1000,0 мг), що не перевищує максимальної добової дози (вводять кожні 4–6 год).

Досягнення мультимодальної анальгезії з використанням НПЗП та ацетамінофену, які вживають одночасно за заданим графіком, з більш «м'яким опіоїдом», доданим лише у разі необхідності, ефективніше, ніж застосування комбінації ацетамінофен + опіоїди [26, 30]. Як варіант, заплановане введення порівняно з введенням за потреби (PRN) приводить до зниження використання наркотичних анальгетиків і послідовного підходу до знеболювання [21, 22, 23].

Добре себе зарекомендував у комбінації з парацетамолом і новий ненаркотичний опіоїд – налбуфін, що є агоністом κ-рецепторів і антагоністом μ-рецепторів, який порушує міжнейронну передачу больових імпульсів на різних рівнях центральної нервової системи, впливаючи на вищі відділи головного мозку. Меншою мірою, ніж морфін і тримеперидин, налбуфін пригнічує функцію дихального центру і впливає на моторику травного тракту [31]. Тому у ранній післяопераційний період після кесарева розтину у разі вираженого больового синдрому доцільно використовувати налбуфін – 20 мг внутрішньом'язово.

Більш сильні опіоїдні анальгетики (наприклад морфін, фентаніл) найкраще підходять для жінок з неадекватним контролем болю після введення стандартної дози мультимодального режиму НПЗП у поєднанні з легкими опіоїдами. Потужніші наркотичні анальгетики слід застосовувати тільки до тих пір, поки це необхідно для адекватної анальгезії [23].

Покроковий підхід підтримує перехід від більш сильних опіоїдів до більш легких опіоїдів як частину мультимодального режиму, який проводять на регулярній основі якомога швидше залежно від потреб окремої жінки. Побічні ефекти опіоїдів можуть бути особливо проблематичними протягом раннього післяпологового періоду. Сонливість, біль і слабкість, пов'язані з введенням опіоїдів, можуть перешкоджати щоденній життєдіяльності матері, такій, як догляд за дитиною та лактація [26].

Також у періопераційний період з анальгетичною метою застосовують і дексаметазон. Установлено, що одна передопераційна доза дексаметазону 8 мг покращує анальгезію і знижує ризик виникнення нудоти та блювання у першу післяопераційну добу [32].

Останні дослідження підтверджують ефективність місцевої анестезії, яку можна проводити як перед абдомінальним розродженням, так і в кінці операції – перед проведенням лапарорафії. Можна застосувати місцеві блоки, такі, як: інфільтрація рани місцевим анестетиком – розчин бупівакаїну (0,25% – 30,0–50,0 мл) або ТАР-блок [16, 33]. Проведення ТАР-блоку передбачає використання УЗД-контрастної голки та введення по 20–30,0 мл місцевого анестетика у площину між м'язами m. internal oblique і m. transversus abdominis з обох сторін (мал. 3).

Щоб провести блок безпечно, необхідно використовувати УЗД-контроль [33]. Таке використання місцевих анестетиків зменшує застосування знеболювальних препаратів у післяопе-



Мал. 3. Проведення ТАР-блоку під контролем УЗД

раційний період, у тому числі й необхідність введення опіоїдів. Крім того, останнім часом усе більшого поширення набули еластомерні помпи, які дозволяють безпосереднє подовжене введення місцевого анестетика до післяопераційної рани, що суттєво зменшує больові відчуття і дає можливість швидко проводити ранню активацію porodilь у ранній післяопераційний період.

Члени ASA (Американська спільнота лікарів-анестезіологів) наголошують: якщо немає протипоказань, регіонарну блокаду з місцевими анестетиками необхідно розглядати як частину мультимодального підходу управління болем [33]. За проведення місцевих блоків знеболювання периферійних нервів виконують інфільтрацію місцевими анестетиками, часто під ультразвуковим контролем, навколо нерва, проксимально до ділянки хірургічної травми. За місцевого знеболювання під час операції кесарева розтину безпосередньо інфільтрують анестетиком ділянку хірургічного розрізу. Обидва методи зазвичай використовують або як інтраопераційну анестезію, або як частину післяопераційного мультимодального анальгетичного режиму. Використання інфільтрації ділянки хірургічного розрізу ліпосомальним бупівакаїном є предметом окремого огляду [13]. Як свідчить наш досвід, для адекватного знеболювання після операції і ранньої активації porodilь після кесарева розтину під СМА доцільно проводити місцеву інфільтраційну анестезію пошарово під час виконання лапарорафії ліпосомальним бупівакаїном (0,25% – 30,0 мл).

Згідно з останнім Американським гайдлайном з періопераційної анестезії (Pain Management), усі члени та консультанти ASA згодні з тим, що лікарі повинні використовувати мультимодальні методи боротьби з болем [16, 18]. Основну роль у цьому відіграє призначення ацетамінофену у комбінації з COX1,2 селективними НПЗП.

Габапентоїди (габапентин, прегабалін) в першу чергу слід розглядати як протисудомні препарати, але їх також можна застосовувати у рамках післяопераційного режиму мультимодального лікування болю (клас доказовості А) [16]. Але широкого практичного використання в акушерстві ці препарати не знайшли у зв'язку з побічними ефектами і невираженою протибольовою дією.

Габапентин та прегабалін не рекомендують для повсякденного контролю болю внаслідок відсутності серйозних доказів стосовно зменшення післяопераційного болю після кесарева розтину, а також потенційних побічних ефектів і обмежених даних щодо профілю безпеки. FDA (Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів, США) не внесло цю категорію препаратів у перелік можливих для використання у період вагітності та годування немовлят [34, 35].

Знеболювальні препарати і грудне вигодовування

Фактори, які впливають на перенесення лікарського засобу у грудне молоко, включають жиророзчинність препарату, ступінь зв'язування з білком, його біодоступність, рКа (константа дисоціації) і рН молока, молекулярну масу препарату, кількість грудного молока, що споживається, і терміни введення ліків щодо часу грудного вигодовування. Більшість препаратів переносяться у грудне молоко шляхом дифузії. Грудне молоко має інший рН відносно плазми (від 6,35 до 7,65), тому препарати, які є надзвичайно лужними, можуть бути іонізовані у грудному молоці [35].

Немає чітких відмінностей в анагетичній ефективності між рівнозначними дозами різних НПЗП, однак шлях введення і фармакокінетичні властивості впливають на початок дії і тривалість. Перорально введені НПЗП менше потрапляють у грудне молоко. Ібупрофен має короткий період напіввиведення з відносною дозою для дитини, яка коливається від 0,6% у молозиві до менш ніж 0,38% у зрілому молоці, що еквівалентно приблизно 0,2% педіатричної дози [36]. Ураховуючи дуже низькі концентрації у грудному молоці, застосування ібупрофену є прийнятним і ймовірно кращим препаратом першої лінії для лікування післяпологового болю [32, 36]. У післяопераційний період препарати цієї групи рекомендовано вводити ректально у формі свічок (мелоксикам 15 мг на ніч 1 раз/добу протягом 2–3 діб). Мелоксикам чинить, крім знеболювальної, ще й виражену протизапальну дію, потенціює дію антибіотиків, не подразнює слизової оболонки прямої кишки.

Ін'єкційні та пероральні форми кеторолаку використовують для лікування помірного болю у ранній післяпологовий період у жінок, для яких показана мультимодальна аналгезія [37]. Обмежені дані свідчать, що оціночна відносна доза немовляти після перорального введення знаходиться на низькому рівні – приблизно 0,16–0,4% [34].

Наркотичні анагетичні володіють фармакокінетичними властивостями, що призводять до певних ускладнень перебігу післяопераційного періоду у породіль, які продовжують

грудне вигодовування. Опіоїди мають низьку молекулярну масу і є ліпофільними та у більшості випадків слабкими основами – це все зумовлює полегшене потрапляння препарату у грудне молоко [32]. Деякі опіоїди піддаються перетворенню на сильні метаболіти, які мають значний анагетичний та седативний ефект, тому FDA не рекомендує їхнє застосування у жінок, які годують грудним молоком [34, 38].

ВИСНОВКИ

1. Біль є важливою медичною та соціальною проблемою, особливо під час і після абдомінального розродження. Тому є вкрай необхідним контролювати перебіг післяопераційного періоду стосовно зменшення клінічних проявів більшового синдрому.

2. Зважаючи на останні рекомендації щодо цього, основною думкою даної статті є те, що підхід до вирішення цієї проблеми повинен бути комплексним і покроковим. Перевагу слід надавати регіональним методам аналгезії кесарева розтину (СМА, пролонгована ЕПА).

3. Оптимальною програмою мультимодальної аналгезії може бути доопераційне внутрішньовенне введення дексаметазону (8 мг) і парацетамолу (1000 мг) з проведенням місцевої аналгезії під час лапарорафії (інфільтрація рани місцевим анестетиком – ліпосомальним бутівакаїном 0,25% або ТАР-блок).

4. У післяопераційний період доцільна комбінація з НПЗП (мелоксикам 15 мг ректально; парацетамол 500 мг внутрішньовенно), нетривале застосування ненаркотичних опіоїдів – налбуфін 10 мг (у 1-у добу післяопераційного періоду). Наркотичні опіоїди слід використовувати лише у разі неефективності усього, перерахованого вище.

5. Застосований нами мультимодальний підхід до періопераційного знеболювання кесарева розтину у породіль дозволив пришвидшити активацію жінок (через 3–4 год після лапарорафії), сприяв ранньому ентєральному харчуванню, суттєво зменшив больові відчуття у ранній післяопераційний період (за шкалою NRS-11 – 2–3 бали), а отже, створив умови для зменшення тривалості перебування породіль в акушерському стаціонарі, що в цілому зменшило кількість ускладнень і материнську захворюваність.

Мультимодальна периопераційна аналгезія при кесаревому сеченні

О.В. Голяновский, О.А. Лоскутов, А.А. Падалко, Т.Ю. Дашченко

Проблема послеоперационной боли остается одной из актуальных в современной хирургии, в частности в акушерской практике. Самым оптимальным методом послеоперационного обезболивания кесарева сечения является мультимодальная аналгезия, которая позволяет уменьшить использование опиоидов. В статье приведен обзор современной медицинской литературы по методам периоперационного обезболивания, в том числе мультимодальной аналгезии кесарева сечения, и освещение данной информации с позиций доказательной медицины. Приведены также предварительные данные собственных исследований касательно преимуществ использования мультимодальной аналгезии у родильниц в послеоперационный период.

Ключевые слова: доказательная медицина, послеоперационное обезболивание, мультимодальная аналгезия, ТАР-блок, кесарево сечение.

Multimodal perioperative analgesia for caesarean section

O. Golyanovsky, O. Loskutov, A. Padalko, T. Dashchenko

The problem of postoperative pain is one of the most actual in modern surgery, especially in obstetrics. The most effective method of postoperative analgesia is multimodal analgesia. The article presents an overview of modern medical literature about methods of perioperative analgesia, and specially on the subject of multimodal analgesia. Illustration of this information from the standpoint of evidence-based medicine. Preliminary data from our own research relate to the benefits of using multimodal analgesia in postpartum puerperas.

Key words: evidence-based medicine, postoperative pain relief, multimodal analgesia, TAP – BLOCK, cesarean section.

Сведения об авторах

Голяновский Олег Владимирович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1. *E-mail:* golyanovskiyoleg@yahoo.com

Лоскутов Олег Анатольевич – Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 3. *E-mail:* doclosk@gmail.com

Падалко Андрей Анатольевич – КУ КОР «Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка», 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1. *E-mail:* and-13@ukr.net

Дашченко Тарас Юрьевич – КУ КОР «Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка», 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1. *E-mail:* daschenkotaras@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Kehlet H. The value of «multimodal» or «balanced analgesia» in postoperative pain treatment / H. Kehlet, J.B. Dahl // *Anesth Analg.* – 1993. – Vol. 77 (5). – P. 1048–1056.
2. Postoperative pain experience: Results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged / J.L. Apfelbaum, C. Chen, S.S. Mehta, [et al] // *Anesth. Analg.* – 2003. – Vol. 97, № 2. – P. 534–540.
3. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey / T.J. Gan, A.S. Habib, T.E. Miller, [et al] // *Curr Med. Res. Opin.* – 2014. – Vol. 30, № 1. – P. 149–160.
4. Еременко А.А. Послеоперационное обезболивание с использованием нефопама и кетопрофена у кардиохирургических больных / А.А. Еременко, Л.С. Сорокина // *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* – 2014. – Т. VIII, № 3. – С. 26–32.
5. Dolin S.J. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data / S.J. Dolin, J.N. Cashman, J.M. Bland // *Br. J. Anaesth.* – 2002. – Vol. 89. – P. 409–423.
6. Kehlet H. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention / H. Kehlet, T. Jensen, C. Woolf // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367, № 9522. – P. 1618–1625.
7. Postpartum pain management. ACOG Committee Opinion No. 742 / American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 132 (1). – e35–e43.
8. Perioperative opioid usage: avoiding adverse effects / R.D. Funk, P. Hilliard, S.K. Ramachandran // *Plast Reconstr Surg.* – 2014. – Vol. 134 (4 Suppl 2). – 32S-39S.
9. Comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia / M. Lee, S.M. Silverman, H.A. Hansen // *Pain Physician.* – 2011. – Vol. 14, № 2. – P. 145–161.
10. Anesthesia, sleep, and upper airway collapsibility / D.R. Hillman, P.R. Platt, P.R. Eastwood // *Anesthesiol Clin.* – 2010. – Vol. 28 (3). – P. 443–455.
11. Sleep disturbance in patients taking opioid medication for chronic back pain / J.A. Robertson, R.J. Purple, P. Cole, [et al.] // *Anaesthesia.* – 2016. – Vol. 71 (11). – P. 1296–1307.
12. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures / H.J. Gerbershagen, S. Aduckathil, A.J. van Wijck, [et al.] // *Anesthesiology.* – 2013. – Vol. 118 (4). – P. 934–944.
13. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit / J. Barr, G.L. Fraser, K. Puntillo, [et al.] // *Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 41 (1). – P. 263–306.
14. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council / R. Chou, D.B. Gordon, O.A. de Leon-Casasola, [et al] // *J. Pain.* – 2016. – Vol. 17, № 2. – P. 131–157.
15. Ljungqvist O. Enhanced recovery after surgery—ERAS—principles, practice and feasibility in the elderly / O. Ljungqvist, M. Hubner // *Aging Clin Exp. Res.* – 2018. – Vol. 30 (3) – P. 249–252.
16. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council / R. Chou, D.B. Gordon, O.A. de Leon-Casasola // *J. Pain.* – 2016. – Vol. 17 (2). – P. 131–157.
17. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged / J.L. Apfelbaum, C. Chen, S.S. Mehta, T.J. Gan // *Anesth Analg.* – 2003. – Vol. 97 (2). – P. 534–540.
18. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management / American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management // *Anesthesiology.* – 2012. – Vol. 116 (2). – P. 248–273.
19. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention / H. Kehlet, T.S. Jensen, C.J. Woolf // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367 (9522). – P. 1618–1625.
20. Paracetamol/acetaminophen (single administration) for perineal pain in the early postpartum period / D. Chou, E. Abalos, G.M. Gyte, [et al] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – № 3. – CD008407
21. Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs (single dose) for perineal pain in the early postpartum period / F. Wuytack, V. Smith, B.J. Cleary // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 7. – CD011352.
22. Opioid and adjuvant analgesics: compared and contrasted / M.I. Khan, D. Walsh, N. Brito-Dellan // *Am J Hosp Palliat Care.* – 2011. – Vol. 28 (5). – P. 378–383.
23. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response / E.M. Laska, A. Sunshine, I. Marrero, [et al] // *Clin Pharmacol Ther.* – 1986. – Vol. 40 (1). – P. 1–7.
24. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract / C. Sostres, C.J. Gargallo, M.T. Arroyo, [et al] // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 24 (2). – 121–132.
25. Association of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Postpartum Hypertension in Women With Preeclampsia With Severe Features / O.A. Viteri, J.A. England, M.A. Alrais, [et al] // *Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 130 (4). – P. 830–835.
26. Scheduled acetaminophen with as-needed opioids compared to as-needed acetaminophen plus opioids for post-cesarean pain management / A.R. Valentine, B. Carvalho, T.A. Lazo // *Int J Obstet Anesth.* – 2015. – Vol. 24 (3). – P. 210–216.
27. Single dose dextropropoxyphene, alone and with paracetamol (acetaminophen), for postoperative pain / S.L. Collins, J.E. Edwards, R.A. Moore, [et al] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2000. – № 2. – CD001440.
28. Hendrickson R.G. Is maternal opioid use hazardous to breast-fed infants? / R.G. Hendrickson, N.J. McKeown // *Clin Toxicol (Phila).* – 2012. – Vol. 50 (1). – P. 1–14.
29. Minidose lidocaine-fentanyl spinal anesthesia in ambulatory surgery: prophylactic nalbuphine versus nalbuphine plus droperidol / B. Bendavid, P.J. DeMeo, C. Lucyk, [et al] // *Anesth Analg.* – 2002. – Vol. 95 (6). – P. 1596–600.
30. Preoperative cesarean delivery intravenous acetaminophen treatment for postoperative pain control: a randomized double-blinded placebo control trial / C.V. Towers, S. Shelton, J. van Nes // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – 218 (3). – e1-353.
31. Nalbuphine hydrochloride (Nubain) for postoperative analgesia / B. Deseva, N. Muikova, M. Vitanova, [et al] // *Khirurgia (Sofia).* – 1993. – Vol. 46 (1). – P. 20–22.
32. Sutton C.D. Optimal pain management after cesarean delivery / C.D. Sutton, B. Carvalho // *Anesthesiol Clin.* – 2017. – Vol. 35, Issue 1. – P. 107–124.
33. Perioperative transversus abdominis plane (TAP) blocks for analgesia after abdominal surgery / Charlton S, Cyna AM, Middleton P, [et al] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – № 12. – CD007705.
34. Drug use and breastfeeding / H. Nordeng, G.C. Havnen, O. Spigset // *Tidsskr Nor Laegeforen.* – 2012. – Vol. 132 (9). – P. 1089–1093.
35. Sachs H.C. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics / H.C. Sachs, Committee On Drugs // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 132 (3). – e796-809.
36. Ibuprofen concentrations in human mature milk—first data about pharmacokinetics study in breast milk with AOR-10127 «Antalait» study / V. Rigourd, B. de Villepin, A. Amirouche, [et al] // *Ther Drug Monit.* – 2014. – Vol. 36 (5). – P. 590–596.
37. The excretion of ketorolac tromethamine into breast milk after multiple oral dosing / A. Wischnik, S.M. Manth, J. Lloyd, et al] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 1989. – Vol. 36 (5). – P. 521–524.
38. Spigset O. Analgesics and breastfeeding: safety considerations / O. Spigset, S. Hägg // *Paediatr Drugs.* – 2000. – Vol. 2 (3). – P. 223–538.

Статья поступила в редакцию 23.06.2019

Особливості деяких ультразвукових показників у вагітних з єдиною пупковою артерією плода

О.В. Красовська², В.П. Лакатош¹, О.Я. Слободяник¹, І.В. Гужевська¹, В.О. Ткалич¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

²Перинатальний центр м. Києва

Єдину пупкову артерію (ЄПА) вважають незалежним фактором ризику виникнення перинатальних ускладнень. Припускається вплив деяких ендокринних, гінекологічних та загальних факторів на виникнення ЄПА, виявлення ЄПА на різних термінах вагітності, а також вплив ЄПА на стан плода та плаценти. У статті представлені деякі особливості ультразвукових показників на різних термінах гестації у вагітних з ЄПА порівняно з вагітними з трьома судинами пуповини та фізіологічними пологамі в подальшому.

Мета дослідження: вивчення та аналіз деяких ультразвукових показників плода та плаценти на різних термінах гестації у вагітних з ЄПА; проведення порівняльної характеристики виявлених особливостей з такими показниками у вагітних з трьома судинами пуповини.

Матеріали та методи. Були обстежені 31 вагітна з єдиною пупковою артерією плода (основна група) та 62 вагітні з двома артеріями пуповини плода (контрольна група).

Результати. У даному дослідженні в анамнезі у 6 (19,4%) вагітних з ЄПА під час ультразвукового скринінгу на 12–13-тижні вагітності було виявлено реверсний кровотік у венозній протоці.

За даними доплерометрії швидкість кровотоку в аорті плода у вагітних з ЄПА є достеменно меншою порівняно з вагітними контрольної групи, хоча й не виходить за межі нормальних значень. Спостерігається тенденція до більшого значення цереброаортального індексу у вагітних з ЄПА.

Заключення. У терміні 12–13 тиж вагітності реверсний кровотік у венозній протоці можна вважати маркером ЄПА. За даними доплерометрії у вагітних з ЄПА плода спостерігаються незначні негативні зміни у напрямку збільшення периферійного судинного опору (за даними швидкості кровотоку в аорті плода) та тенденція до централізації кровообігу (за даними цереброаортального індексу).

Ключові слова: єдина пупкова артерія, венозна протока, доплерометрія, цереброаортальний індекс.

Єдина пупкова артерія (ЄПА) є найчастішою вадою розвитку плода і діагностується у середньому в одному випадку на 200 пологів та, за даними різних авторів, при доношеній вагітності становить 0,5–1% [33, 19, 14]. Вважається, що при ЄПА істотно підвищений ризик розвитку вроджених вад плода, хромосомної патології плода, затримки розвитку плода (ЗРП) та передчасних пологів [5, 1]. За даними деяких авторів, перинатальна смертність плодів з однією артерією у пуповині у 6 разів вища порівняно з плодами з нормальною будовою пуповини, тому наявність ЄПА є незалежним фактором ризику перинатальної смертності [24]. При патологоанатомічному розтині усіх мертворождалих ЄПА була знайдена у 3,9% випадків, а у плодів з групи високого ризику за хромосомною патологією у терміні 11–14 тиж – у 5,86% випадків та 4,75% – у II триместрі [1, 22]; 0,47% ЄПА було знайдено у всіх вагітних, крім плодів з вадами розвитку і/або анеуплоїдією за допомогою УЗД [30]. Серед плодів, направлених на розтин (12–39 тиж) внаслідок абортів або антенатальної загибелі, частота ЄПА сягала 7,9% [29]. L. Rajo та співавторів виявили 10% ЄПА у плодів з двійні [27].

Причини виникнення ЄПА вважаються достеменно невідомими, але припускається безпосередній вплив деяких чинників на склад судин пуповини протягом всієї вагітності. Етіологічні фактори ЄПА можуть впливати на утворення судин пуповини з 13-го до 38-го дня після запліднення і в подальшому на їхнє остаточне формування – у результаті чого виникає первинна агенезія однієї з артерій, або вже після завершення формування артерій пуповини (з 13-го до 34-го тижня вагітності), що може спричинити вторинну атрофію однієї нормальної пупкової артерії [8, 5].

Слід зазначити, що існує поняття ізольованої ЄПА, тобто пренатальної чи постнатальної знахідки, за якої плоди не мають хромосомних аномалій та вроджених вад. У масштабному популяційному ретроспективному (з 1980 по 2002 рік) дослідженні 203 240 плодів та новонароджених Канади було виявлено ЄПА у 0,44% випадків, ізольовану ЄПА – у 0,37%. У більшості випадків, за різними даними – у 57–75%, ЄПА є ізольованою зміною (Dagklis T., Defiguei F., 2014) [13] і, на думку А. Murphy та співавторів (2016) [23], не впливає на перебіг вагітності та пологів, а також на постнатальний період. Ці самі автори не рекомендують проведення каріотипування у плодів з ізольованою ЄПА. Хоча у літературі існує думка, що діти з ЄПА належать до групи високого ризику виникнення вад внутрішніх органів навіть у випадку відсутності зовнішніх ознак аномалій. Діти як з ЄПА, так і з ізольованою ЄПА мають підвищений ризик віддалених несприятливих наслідків вагітності [24], однак зазвичай хромосомні аномалії при ізольованій ЄПА не спостерігаються [7].

Ультразвукове дослідження ЄПА можливе з 12 тиж вагітності, однак частіше цю патологію виявляють у терміні 17–35 тиж [17]. Ультразвуковий діагноз ЄПА найпростіше встановити при поперечному скануванні пуповини, коли добре візуалізується просвіт двох судин, більший з яких є веною, а менший – артерією.

Візуалізація пуповини під час УЗД зазвичай не ускладнена, тому що навколоплідні води є ідеальним середовищем для проходження ультразвукових хвиль. Візуалізується пуповина з 8-го тижня вагітності у формі прямої структури. Починаючи з 9-го тижня, пуповина набуває спіралеподібного вигляду. Зі збільшенням гестаційного віку покращується візуалізація пуповини, що пов'язано зі зростанням як діаметра судин, так і об'єму вартонових драглів [25].

Ультразвукова діагностика ЄПА зазвичай також нескладна: у поперечному зрізі петлі пуповини виявляють тільки дві судини. Діаметр артерії в такій пуповині може бути на 1–2 мм більше, ніж діаметр однієї з двох наявних артерій пуповини. Показники доплерометрії можуть бути у межах норми, що свідчить про компенсаторну дилатацію, а пренатальна діагностика ЄПА за допомогою УЗД іноді здійснюється легше, аніж постнатально [1].

Слід наголосити, що судини пуповини необхідно оцінювати у вільній ділянці петлі. При цьому артерії і вена досліджуються у двох проекціях: поперечній та повздовжній. Для візуалізації артерій пуповини в тулубі плода використовуються кольорове дуплексне картування (КДК). Після

проходження через передню черевну стінку артерії пуповини огинають сечовий міхур з обох боків, що виявляється при поперечному скануванні тулуба плода з КДК на рівні входження пупкового канатика. У випадку наявності ЄПА поряд з сечовим міхуром буде візуалізуватись одна судина. За даними різних авторів, вивчення судин навколо сечового міхура є менш точним, ніж дослідження вільної ділянки петлі пуповини, перш за все, через більшу кількість хибнопозитивних результатів [10]. За даними L.M. Hill та співавторів [17], дослідження вільної ділянки петлі пуповини у поперечному зрізі для діагностики єдиної артерії має чутливість 85%, специфічність – 99,7%, при цьому частота хибнопозитивних результатів становила 0,03%. В інших роботах, присвячених дослідженню кількості судин пуповини за обома методиками (вільної петлі та візуалізації судин довкола сечового міхура), частота хибнопозитивних результатів становила 14% [11, 2].

Діаметр артерії пуповини з двома судинами більше, ніж у пуповині з трьома судинами, до того ж співвідношення діаметра вени до артерії менше, ніж зазвичай [26, 31]. Діаметр артерії пуповини більше 4 мм та співвідношення вени до артерії менше 2 може свідчити про наявність ЄПА, хоча використання цих параметрів не підвищує частоти діагностики ЄПА порівняно з іншими методиками [6]. За даними L. Rajo та співавторів, пуповина з єдиною артерією має меншу кількість вартових драглів, збільшену вену та меншу звивистість порівняно з нормальною пуповиною [28, 21].

Важливо диференціювати пуповину з єдиною артерією від пуповини зі злиттям двох артерій. Злиття артерій може відбуватись повністю або періодично вздовж усієї пуповини [31]. За даними T. Fujikura, частота злиття двох артерій пуповини становить 3,1% [15]. Рідкість діагностування пуповини з єдиною артерією у даному дослідженні (0,2%) може відображати справжню поширеність цієї патології у популяції, коли виключено злиття двох артерій. Важко чітко розділити злиття двох артерій та пуповину з єдиною артерією, бо при злитті артерій, на думку автора, не спостерігається ускладнень перебігу вагітності [15].

Точність виявлення ЄПА у пренатальний період залежить від багатьох факторів. У першу чергу на виявлення ЄПА впливає можливість чіткої візуалізації пуповини. Така візуалізація може бути складною як у ранні терміни, так і при доношеній вагітності, а також у випадках маловоддя, багатоплідності, надмірної маси тіла вагітної. Але головна причина невдалої пренатальної діагностики ЄПА – це недотримання скринінгового протоколу, в який включено оцінювання судин пуповини. За даними різних авторів, при невиконанні скринінгового протоколу в оцінюванні судин пуповини точність ультразвукової діагностики ЄПА не перевищує 30–65% [20]. При включенні у протокол скринінгового оцінювання кількості судин пуповини точність діагностики ЄПА становить 94% [12]. При скринінговому УЗД у II триместрі вагітності діагноз ЄПА встановлюється на підставі візуалізації лише двох судин у пуповині, більша з яких є веною, менша – артерією. У випадках утруднення візуалізації використання режиму кольорового доплерівського картування (КДК) значно полегшує встановлення діагнозу ЄПА.

У пренатальній діагностиці патології пуповини широко використовується метод доплерометрії, який дозволяє вивчати особливості плодово-плацентарного кровотоку. Допплерометрія (доплерографія) плода належить до додаткових методів УЗД і проводиться з метою дослідження характеру і швидкості кровотоку у системі «мати – плацента – плід». Висока роздільна здатність методу дозволяє візуалізувати та ідентифікувати найменші судини мікроциркуляторного русла, що робить цей метод незамінним у діагностиці судинної патології, в тому числі у перинатології. КДК дозволяє оцінювати 3 параметри кровотоку: напрямок, швидкість і його характер [16], тому най-

більш значну поширеність в акушерській практиці отримав якісний аналіз кривих швидкостей кровотоку, показники якого не залежать від діаметра судини та розміру кута інсонації. Головне значення при цьому має співвідношення між швидкістю кровотоку у різні фази серцевого циклу. Найбільш часто використовується систоло-діастолічне відношення (СДВ або S/D), пульсаційний індекс (ПІ), індекс резистентності (ІР). У поодиноких дослідженнях з використанням доплерометрії було відзначено, що якісні показники кровотоку в єдиній артерії пуповини достеменно не відрізнялись від таких показників плодів з трьома судинами пуповини, хоча й були дещо нижчими [16]. В іншому дослідженні показники ІР були достеменно нижчими порівняно з плодами, які мали дві артерії пуповини. Також був виявлений значний ризик затримки розвитку плода (ЗРП) з ЄПА, якщо діаметр ЄПА був нижчий 50-го перцентилля [32]. Т. Хичхонд зі співавторами виявили, що розширення діаметра ЄПА призводить до зниження відношення S/D. Але якщо діаметр артерії залишається менше 50% від діаметра пупкової вени, це призводить до ЗРП та інших ускладнень таких вагітностей [18].

Мета дослідження: вивчення та аналіз деяких ультразвукових показників та особливостей плодово-плацентарного кровообігу, його компенсаторних змін під час вагітності з ЄПА.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 31 пацієнтку з ЄПА під час одноплідної вагітності. До контрольної групи увійшли 62 жінки з одноплідною вагітністю та двома артеріями пуповини і з фізіологічним перебігом пологів.

Встановлення діагнозу ЄПА за допомогою УЗД (апарат УЗД PHILIPSHD 11 XE) відбувалось після 18-го тижня вагітності. Ультразвуковий скринінг проводили у термінах 18–22 тиж та 28–32 тиж вагітності, ретроспективно оцінювали УЗ-скринінг таких вагітних у терміні 12–13 тиж.

При проведенні УЗД визначали наявність прогресуючої вагітності, число плодів, маркери хромосомної патології та наявність вроджених вад розвитку у плода, кількість навколоплідних вод, стандартні біометричні показники плода та їх відповідність терміну гестації. Плаценту оцінювали шляхом проведення ультразвукової плацентометрії: визначали її локалізацію, товщину, ступінь зрілості, наявність структурних змін – кістозної дегенерації, вогнищ фіброзу, варикозного розширення судин. Стан пуповини, кількість судин пуповини оцінювали під час проведення УЗД на апараті PHILIPSHD 11 XE.

Для оброблення кількісних результатів використовували традиційні методи параметричної статистики, для аналізу якісних ознак – непараметричні методи. За допомогою параметричних методів перевіряли: нормальність розподілу кількісних ознак із використанням критерію Колмогорова–Смірнова, рівність генеральних дисперсій за допомогою критерію Фішера, проводили перевірку гіпотез щодо рівності генеральних середніх за допомогою t-критерію Стьюдента. Критичне значення рівня значущості приймалося рівним 0,05 (5%).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У даному дослідженні в анамнезі у 6 (19,4%) вагітних з ЄПА під час ультразвукового скринінгу на 12–13-у тижні вагітності було знайдено реверсний кровотік у венозній протоці. Відомо, що венозна протока являє собою судину, яка є прямою комунікацією між пупковою веною та центральною венозною системою, через яку формується потік зі збагаченою киснем кров'ю. Пупкові вени (venae umbilicales) спочатку є парними судинами, які впадають у венозну пазуху.

Середні значення гемодинамічних показників (M±SD) за даними доплерометрії у вагітних з ЄПА плода та вагітних з двома артеріями пуповини плода

Гемодинамічний показник	Вагітні з ЄПА, n=31	Вагітні з двома артеріями пуповини, n=62	t	p
ІР правої маткової артерії	0,45±0,08	0,44±0,09	0,36	0,72
ПІ правої маткової артерії	0,68±0,18	0,64±0,20	0,57	0,57
СДВ правої маткової артерії	1,83±0,33	1,77±0,29	0,51	0,61
T _{max} правої маткової артерії, см/с	35,18±12,43	35,00±13,10	0,04	0,97
ІР лівої маткової артерії	0,44±0,09	0,45±0,05	0,22	0,83
ПІ лівої маткової артерії	0,61±0,18	0,67±0,13	0,84	0,41
СДВ лівої маткової артерії	1,80±0,26	1,76±0,17	0,39	0,70
T _{max} лівої маткової артерії, см/с	39,16±38,57	32,00±8,77	0,72	0,48
ІР артерії пуповини	0,50±0,08	0,52±0,07	0,59	0,56
ПІ артерії пуповини	0,72±0,17	0,74±0,15	0,32	0,75
СДВ артерії пуповини	1,99±0,31	2,02±0,31	0,30	0,77
T _{max} артерії пуповини, см/с	35,07±8,28	32,58±8,02	0,87	0,39
ІР аорти плода	0,76±0,06	0,76±0,06	0,13	0,89
ПІ аорти плода	1,83±0,62	1,75±0,38	0,46	0,65
СДВ аорти плода	4,30±0,91	4,19±1,36	0,25	0,80
T _{max} аорти плода, см/с	24,17±10,07	32,44±11,25	2,18	0,04
ПІ середньої мозкової артерії плода	1,72 ± 0,42	1,62±0,54	1,74	0,14
Співвідношення ПІ у середній мозковій артерії до ПІ артерії пуповини	2,39±0,09	2,18±0,11	2,03	0,09

Примітки: ІР – індекс резистентності; ПІ – пульсаційний індекс; СДВ – систоло-діастолічне відношення; T_{max} – максимальна систолічна швидкість кровотоку.

Права пупкова вена з часом облітерує та зникає, в той час як ліва пупкова вена, навпаки, стає більшою та перетворюється у власне пупкову вену, що розташована у пуповині. Між цією веною та лівою печінковою веною розвивається анастомоз, а проксимальний відділ лівої пупкової вени при впадінні у венозну пазуху при цьому піддається зворотному розвитку. Завдяки цьому кров з пупкової вени потрапляє спочатку у печінку. Потім у тканині печінкової закладки у результаті злиття синусоїдних капілярів формується судинний канал, який формує пряме продовження пупкової вени та впадає у нижню порожнисту вену. Завдяки цій з'єднуючій протоці, яка називається венозною (аранцієвою) протокою – ductus venosus (Arantii), кровотік, що надходить з пупкової вени у печінку, у своїй основній масі відводиться печінковими капілярами та зворотними печінковими венами, потрапляючи таким чином з пупкової вени безпосередньо у нижню порожнисту вену.

Наприкінці I триместра за нормального розвитку плода кровотік у венозній протоці характеризується трифазною кривою, зумовленою різними фазами серцевого циклу: шлуночковою систолою, ранньою шлуночковою діастолою та передсердною систолою. За нормального розвитку вагітності венозна протока залишається однонаправленою протягом усіх фаз серцевого циклу. Порушення кровотоку у венозній протоці у терміні 10–14 тиж вагітності (нульовий або реверсний кровотік у фазу скорочення передсердь) є маркером хромосомної патології плода [2].

Отже, за даними дослідження реверсний кровотік у венозній протоці можна вважати також маркером ЄПА.

За даними УЗД у термін 30–32 тиж серед вагітних з ЄПА у 7 (22,6%) плодів спостерігався подвійний контур головки та у 4 (12,9%) плодів – гідроцеле. У контрольній групі подвійний контур головки спостерігався у трьох вагітних, що становило 4,8%, в 1 (1,6%) пацієнтки з набряками вагітних у терміні 32–33 тиж спостерігалось гідроцеле плода. Отже, за даними УЗД серед вагітних з ЄПА такі ультразвукові особливості плода, як подвійний контур головки та гідроцеле,

діагностують достеменно частіше порівняно з вагітними з трьома судинами пуповини.

За даними УЗД плаценти на 30–32-у тижні виявлено майже однакове розподілення частоти наявності кіст плаценти у вагітних з ЄПА та з двома артеріями пуповини (45,2% та 35,5% відповідно). У нормі плацента до 30 тиж (а іноді – до 27 тиж) вагітності має гомогенну структуру без наявності будь яких включень. Появу кальцинатів розцінюють як ознаку дозрівання плаценти. Зі збільшенням терміну гестації кількість включень у плаценті зростає. Більш раннє виникнення (до 27 тиж) або збільшення кількості кальцинатів свідчить про наявність кальцинозу плаценти. Це може свідчити про передчасне старіння плаценти, яке може бути зумовлене ендокринними захворюваннями, пізніми гестозами, плацентарною дисфункцією та іншими чинниками несприятливого впливу на стан плаценти даних вагітностей. Крім того, значний відсоток передчасних пологів у групі вагітних з ЄПА може бути результатом зриву компенсаторних механізмів, які виникають внаслідок атрофії або аплазії однієї з пупкових артерій, що, можливо, у свою чергу призводить до прискореного дозрівання плаценти та передчасних пологів.

Найбільшу увагу викликає оцінювання гемодинаміки плода та матково-плацентарного кровотоку при вагітності з ЄПА, що, за даними літератури, є загрозою плацентарної недостатності. Типовим проявом плацентарної недостатності є ЗВУР плода. Первинною ланкою розвитку ЗВУР у більшості випадків протягом другої половини вагітності є порушення матково-плацентарного кровотоку. У II та III триместрах вагітності зміни венозної гемодинаміки є вторинними щодо розподілення артеріального кровотоку і виявляються при субкомпенсованому та некомпенсованому стані плода. Поєднання порушень артеріального та венозного кровотоку є вкрай несприятливим для перинатального прогнозу. Дослідження кровотоку в аорті та мозкових судинах плода набуває великого діагностичного та прогностичного значення лише з

22–24-го тижня вагітності, тому що до цього терміну порушення, які існують, не виявляють у зв'язку з великими компенсаторними можливостями плодової гемодинаміки. Зміни кровотоку в аорті плода, які характеризуються зниженням діастолічного компонента кровотоку та відповідно ростом ПІ та ІР аорти плода, відображають ступінь порушення плодової гемодинаміки. Їх треба розглядати як наслідок збільшення резистентності периферійного судинного русла плода та компенсаторне зменшення резистентності судин головного мозку в умовах прогресуючої внутрішньоутробної гіпоксії. Найбільш несприятливим є нульовий або реверсний діастолічний кровотік в аорті плода, які відображають його критичний стан.

Отже, у даному дослідженні під час вивчення особливостей гемодинамічних показників у вагітних з ЄПА плода та групи контролю порівнювали показники ІР, ПІ, СДВ, максимальної систолічної швидкості кровотоку у маткових артеріях, артеріях пуповини, середній мозковій артерії та аорті плодів.

Отримані дані представлені у таблиці.

З отриманих результатів видно, що швидкість кровотоку в аорті плода у вагітних з ЄПА є достеменно меншою порівняно з вагітними контрольної групи, хоча й не виходить за межі нормальних значень (24,17±10,07 см/с та 32,44±11,25 см/с при $t=2,18$, $p=0,04$ відповідно). Така відмінність вочевидь свідчить про початкове збільшення резистентності периферійного судинного русла плода на тлі відсутності збільшення ІР та ПІ аорти плода та про початкові негативні зміни у бік збільшення периферійного судинного опору плода, що й проявляється зменшенням швидкості кровотоку в його аорті. Можливим чинником відносного збільшення периферійного опору може бути ЄПА, яка зазвичай компенсаторно розширена, що зменшує периферійний судинний опір плода. Відомо, що якщо діаметр артерії залишається менше 50% від діаметра пупкової вени, це призводить до розвитку ЗВУР та інших ускладнень вагітностей з ЄПА [18].

Середні ПІ середньої мозкової артерії плода вірогідно не відрізнялись у вагітних з ЄПА та двома артеріями пуповини. Показник співвідношення ПІ середньої мозкової артерії до ПІ артерії пуповини, який називається цереброаортальним індексом і в нормі повинен бути більше 1, також демонструє нормальні значення як у групі вагітних з ЄПА плода, так і в групі з двома артеріями пуповини. Однак якщо порівняти ці показники між цими групами, спостерігається тенденція до більшого значення цереброаортального індексу серед вагітних з ЄПА. Така тенденція демонструє збільшення мозкового

кровотоку у плодів з ЄПА, що, у свою чергу, є проявом компенсаторної централізації плодового кровообігу.

Отже, за даними доплерометрії при порівнянні вагітних з ЄПА плода та двома артеріями пуповини спостерігаються незначні негативні зміни у напрямку збільшення периферійного судинного опору (за даними швидкості кровотоку в аорті плода) та тенденція до централізації кровообігу (за даними цереброаортального індексу) у плодів з ЄПА. Це збігається з даними деяких дослідників, які виявили відсутність патологічних кривих швидкостей кровотоку в артерії пуповини за умови відсутності інших вад розвитку плода, тобто при ізольованій ЄПА. Навпаки, при множинних вадах розвитку плода різні види порушень кривих швидкості кровотоку та їхніх співвідношень спостерігались у 29% випадків [32].

Середні показники доплерометричних індексів інших судин фетоплацентарного комплексу не відрізнялись між двома обстеженими групами вагітних та були у межах норми.

ВИСНОВКИ

1. У терміні 12–13 тиж реверсний кровотік у венозній протоці можна вважати маркером ЄПА.

2. За даними УЗД серед вагітних з ЄПА порівняно з вагітними з трьома судинами пуповини такі ультразвукові особливості плода, як подвійний контур головки (22,6% та 4,8%) та гідроцеле (12,9% та 1,6% відповідно), спостерігаються достеменно частіше та можуть свідчити про порушення компенсаторних механізмів, які виникли у відповідь на атрофію однієї з артерій пуповини.

3. Ознаки передчасного старіння плаценти серед вагітних з ЄПА можуть бути зумовлені ендокринними захворюваннями, пізніми гестозами, плацентарною дисфункцією та іншими чинниками несприятливого впливу на стан плаценти даних вагітностей. Крім того, значний відсоток передчасних пологів у групі вагітних з ЄПА може бути результатом зриву компенсаторних механізмів, які виникають внаслідок атрофії або аплазії однієї з пупкових артерій. Це, можливо, призводить до прискореного дозрівання плацент та передчасних пологів.

4. За даними доплерометрії при порівнянні вагітних з ЄПА плода та двома артеріями пуповини спостерігаються достеменно негативні зміни у напрямку збільшення периферійного судинного опору (за даними швидкості кровотоку в аорті плода) та тенденція до централізації кровообігу (за даними цереброаортального індексу) у плодів з ЄПА. Середні показники доплерометричних індексів інших судин фетоплацентарного комплексу не відрізняються між двома досліджуваними групами вагітних.

Особенности некоторых ультразвуковых показателей у беременных с единственной пупочной артерией плода

А.В. Красовская, В.П. Лакатос, О.Я. Слободяник, И.В. Гужевская, В.А. Ткалич

Единственную пупочную артерию (ЕПА) считают независимым фактором риска возникновения перинатальных осложнений. Предполагается влияние некоторых эндокринных, гинекологических и общих факторов на возникновение ЕПА, выявление ЕПА на разных сроках беременности, а также влияние ЕПА на состояние плода и плаценты. В статье представлены некоторые особенности ультразвуковых показателей на разных сроках гестации у беременных с ЕПА по сравнению с беременными с тремя сосудами пуповины и физиологическими родами в дальнейшем.

Цель исследования: изучение и анализ некоторых ультразвуковых показателей плода и плаценты на разных сроках гестации у беременных с ЕПА; проведение сравнительной характеристики выявленных особенностей с такими показателями у беременных с тремя сосудами пуповины.

Материалы и методы. Были обследованы 31 беременная с един-

ственной пупочной артерией плода (основная группа) и 62 беременные с двумя артериями пуповины плода (контрольная группа). **Результаты.** В данном исследовании в анамнезе у 6 (19,4%) беременных с ЕПА во время ультразвукового скрининга на 12–13-й неделе беременности было обнаружено реверсный кровоток в венозном протоке.

По данным доплерометрии скорость кровотока в аорте плода у беременных с ЕПА меньше по сравнению с беременными контрольной группы, хотя и не выходит за пределы нормальных значений. Наблюдается тенденция к большим значениям цереброаортального индекса у беременных с ЕПА.

Заключение. В сроке 12–13 нед беременности реверсный кровоток в венозном протоке можно считать маркером ЕПА. По данным доплерометрии у беременных с ЕПА плода наблюдаются значительные негативные изменения в направлении увеличения периферического сосудистого сопротивления (по данным скорости кровотока в аорте плода) и тенденция к централизации кровообращения (по данным цереброаортального индекса).

Ключевые слова: единственная пупочная артерия, венозный проток, доплерометрия, цереброаортальный индекс.

Features of some ultrasonic indicators in pregnancy with single umbilical artery

O.V. Krasovska, V.P. Lakatosh, O.Y. Slobodyanyk, I.V. Guzhevskaya, V.O. Tkulich

The single umbilical artery (SUA) is considered an independent risk factor for perinatal complications. The influence of some endocrine, gynecological and general factors on the occurrence of SUA, the detection of SUA at different stages of pregnancy, and the effect of SUA on the fetal and placental state are assumed. The article presents some features of ultrasound indicators at different trimesters of pregnancy with SUA compared with pregnant women with three umbilical vessels and physiological births in the future.

The objective: is to study and analyze some ultrasound indices of the fetus and placenta at different trimesters of pregnancy with SUA, to conduct a comparative characteristic of the revealed features with such indices in pregnant women with three umbilical vessels.

Materials and methods. 31 pregnant women with a single umbilical artery of the fetus (study group), 62 pregnant women with 2 umbilical cord blood arteries (control group).

Results. In our study in 6 patients (19.4%) of pregnant women with SUA during ultrasound scanning at 12–13 weeks of pregnancy reverse flow in the venous duct was found.

According to dopplerometry, the flow rate in the fetal aorta in pregnant women with SUA is definitely less than that of the control group, although it does not exceed the normal values. There is a tendency to a greater importance of the cerebroortical index among pregnant women with SUA.

Conclusions. In the 12–13 week period, reverse flow in the venous duct can be considered an SUA marker. According to the data of dopplerometry in pregnant women with SUA fetuses, there are slight negative changes in the direction of increasing peripheral vascular resistance (according to the blood flow velocity in the fetal aorta) and the tendency to centralize the blood circulation (according to the cerebroortical index).

Key words: single umbilical artery, venous duct, dopplerometry, cerebroortical index.

Сведения об авторах

Красовская Александра Владимировна – Перинатальный центр г. Киева, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9. E-mail: avkrasovskaya@gmail.com

Лакатош Владимир Павлович – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13

Слободяник Олег Янович – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13

Гужевская Ирина Витальевна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13

Ткалич Василий Алексеевич – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Коган Я.Е. Патология пуповины и ее роль в перинатальных осложнениях //Практическая медицина. – 2016. – № 1. – С. 22–25.
- Марзоева О.В., Леонова Е.И., Бартагова М.Н. Прогностическая значимость оценки кровотока в венозном протоке у плодов на сроке 10–14 недель для ранней диагностики врожденных пороков сердца //Тез. докл. Конф. «Маркеры хромосомной патологии и предикторы ВПС у плода при скрининговом ультразвуковом исследовании в I триместре беременности». – 2014. – 245 с.
- Маркин Л.Б., Шахова О.В. Ультразвуковое дослідження пуповини //Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 4. – С. 60–64.
- Митьков В.В., Медведев М.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – М.: Видар, 1996. – Т. 2. – 394 с.
- Савельева Г.М., Кулаков В.И., Стрижаков А.Н. и др. Акушерство: Учебник / Под ред. Г.М. Савельевой. – М.: Медицина, 2000. – 816 с.
- Щеголев А.И., Дубова Е.А., Гус А.И. и др. Единственная артерия пупочного канатика (клиническое наблюдение и обзор литературы) // Медицинская визуализация. – 2011. – № 1. – С. 75–82.
- Юдина Е.В. Ультразвуковые пренатальные маркеры хромосомных аномалий во втором триместре беременности: Дисс. ... д-ра мед. наук. – 2003. – 247 с.
- Юдина Е.В. Эхографические маркеры хромосомных аномалий плода: единственная артерия пуповины //Пренатальная диагностика. – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 240.
- Arcos-Machancoses J.V., Marín-Reina P., Romaguera-Salort E., Postnatal development of fetuses with a single umbilical artery: differences between malformed and non-malformed infants //World J Pediatr. – 2015. – VII (1). – 61. – P. 66.
- Bornemeir S., Carpinito L., Winter T. Sonographic evaluation of the two vessel umbilical cord: a comparison between umbilical arteries adjacent to the bladder and cross-sections of the umbilical cord //J.Diagn.Med. – 1996. – V. 12. – P. 260–265.
- Budorick N., Kelly T., Dunn J. et al. The single umbilical artery in a high-risk patient population: what should be offered? //J.Ultrasound Med. – 2001. – V. 20. – P. 619–627.
- Catanzarite V.A., Hendrics S.K., Maida C. Prenatal diagnosis of the two-vessel: implications for patient counseling and obstetric management // Ultrasound Obstet.Gynecol. – 1995. – V. 5, № 2. – P. 98–105.
- Dagklis T., Defiguei F., Redo D. Isolated single umbilical artery and fetal karyotype //Ultrasound Obstet.Gynecol. – 2010. – V. 36. – P. 291–295.
- Dogan S. Perinatal outcome in cases of isolated single umbilical artery and its effects on neonatal cord blood gas indices //J.Obstet.Gynecol. – 2014. – V. 34 (7). – P. 576–579.
- Fujikura T. Fused umbilical arteries near placental cord insertion //Am.J.Obstet.Gynecol. – 2003. – V. 188. – P. 765–767.
- Goldkrand J., Lenz S., Turner A. et al. Doppler velocimetry in the fetus with a single umbilical artery // J.Report Med. – 1999. – 44 (4). – P. 346–350.
- Hill L.M., Wibner D., Gonzales P., Chenevey P. Validity of transabdominal sonography in detection of two-vessel umbilical cord //Obstet. Gynecol. – 2001. – V. 98. – P. 837–842.
- Hitschold T, Müntefering H. Single umbilical artery. Effect on fetal growth and doppler flow velocity wave form //Ultraschall Med. – 2001. – V. 22 (1). – P. 17–22.
- Hua. Meiling MD; Odibo, Anthony O. MD.; Macones, George A; Roehl, Kimberly A.; Crane, James P. MD; Cahill, Alison G. Umbilical Artery and Its Associated Findings //Obstetrics & Gynecology – 2010. – V. 115 (5). – P. 930–934.
- Jones T.B., Sorokin Y., Bhatia R. et al. Single umbilical artery: accurate diagnosis? //Am.J.Obstet.Gynecol. – 2000. – V. 169. – P. 538–540.
- Lacro R., Jones K., Benirschke K. The umbilical cord twist: origin, direction, and relevance //Am. J. Obstet.Gynecol. – 1987. – V. 157. – P. 833–838.
- Martinez-Frias M.L., Bermejo-Sánchez E., Rodriguez-Pinilla E., Prieto-Merino D. Characteristics of neonates with and without a single umbilical artery. Analysis of two consecutive series of neonates with and without congenital defects Periférico del ECEMC //An Pediatr (Barc). – 2006. – 65 (6). – P. 541–550.
- Murphy A., Weerakkody Y. Single umbilical artery //Radiology. – 2016. – V. 34 (7). – P. 476–479.
- Murphy-Kaulbeck L., Single umbilical artery risk factors and pregnancy outcomes //Obstet. Gynecol. – 2010. – V. 12. – P. 35–40.
- Nicolaiades P.J., Sebore N.J., Snijders J.M. The 11-week scan. The diagnosis of fetal abnormalities //Parthenon Publishing group. – 1999. – 196 p.
- Persutte W., Lenke R. Transverse umbilical arterial diameter: technique for the prenatal diagnosis of single umbilical artery //J. Ultrasound Med. – 1994. – V. 13. – P. 763–766.
- Raio L., Ghezzi F., Naro E. et al. Prenatal assessment of Warton's jelly in umbilical cords with single artery //Ultrasound Obstet.Gynecol. – 1999. – V. 14. – P. 42–46.
- Raio L., Mueller M., Schumacher A. et al. Vascular diameter and resistance indices in normal fetuses with a single umbilical artery //Ultraschall. Med. – 1998. – V. 19. – P. 187–191.
- Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaiades KH. Single umbilical artery at 11–14 weeks' gestation: relation to chromosomal defects. //Ultrasound Obstet Gynecol. – 2003. – V. 22 (6). – P. 567–570.
- Saller DN Jr, Canick JA, Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, and hCG levels in pregnancies with ventral wall defects //Obstet Gynecol. – 1994. – V. 84 (5). – P. 852–855.
- Sepulveda W., Dezerega V., Carstens E. Fused umbilical arteries: prenatal sonographic diagnosis and clinical significance //J. Ultrasound Med. – 2001. – V. 20. – P. 59–62.
- Suess G, Raio L, Kuhn A, Di Naro E, Surbek D. Arterial-adaptive dilatation and Doppler velocimetry in normal fetuses with a single umbilical artery //Ultraschall Med. – 2009. – V. 30 (5). – P. 485–489.
- Suzuki S., Masahiko K. Clinical Significance of Pregnancies Complicated by Velamentous Umbilical Cord Insertion Associated With Other Umbilical Cord. Placental Abnormalities //Clin Med Res. – 2015. – V. 7 (11). – P. 853–856.

Статья поступила в редакцию 22.06.2019

Поширеність різних типів психологічної домінанти та особливості психоемоційного стану у жінок з плацентарною дисфункцією

Н.В. Якимчук, О.М. Макарчук, М.І. Римарчук, Л.М. Вакалюк, О.М. Островська
Івано-Франківський національний медичний університет

Плацентарна дисфункція – це ключова проблема акушерства, неонатології, патології ante- та перинатального періодів, оскільки функціональна нездатність плаценти призводить до зростання частоти невиношування, синдрому затримки розвитку плода або його антенатальної загибелі, а період вагітності, перш за все у випадку патологічного його перебігу, є надзвичайно сильним психоемоційним фактором. Установлено структуру та поширеність типів психологічного компонента гестаційної домінанти із урахуванням показників психоемоційного статусу у жінок із плацентарною дисфункцією та оцінено їхній вплив на показники репродуктивних втрат та ускладнення перебігу вагітності.

Ключові слова: психологічний компонент гестаційної домінанти, наслідки вагітності, психоемоційний статус, психологічна корекція.

Плацентарна дисфункція (ПД) – це ключова проблема акушерства, неонатології, патології ante- та перинатального періодів, оскільки функціональна нездатність плаценти призводить до зростання частоти невиношування, синдрому затримки розвитку плода або його антенатальної загибелі [1]. ПД – не тільки синдром, що об'єднує комплекс порушень трофічної, ендокринної та метаболічної функції плаценти, які ініціюють розвиток нездатності підтримувати адекватний та достатній обмін між організмом матері та плода, але і гостра соціальна проблема сьогодення. В останні роки успішно опрацьовуються питання клінічної діагностики, удосконалюються методи профілактики та лікування дисфункції плацентарного комплексу [1, 2], де чітко зазначаються необхідність та важливість створення сприятливих умов психоемоційного спокою для фізіологічного перебігу вагітності [3].

У низці наукових праць, присвячених різним проблемам плацентології та опублікованих в останні роки, у яких значну увагу приділяють біохімічним та молекулярно-клітинним механізмам ПД, вказано на суперечливі та неповноцінні дані оцінювання діяльності універсальної системи мати–плацента–плід [1, 2, 4]. Як відомо, стресогенні чинники як на етапі планування, так і на етапі моніторингу вагітності зумовлюють формування дизадаптаційного психовегетативного синдрому, який може бути підставою для патологічного розвитку гестації [5, 6, 7, 8]. Соціальне напруження у суспільстві, хронічний стрес сьогодення, а також психохарактерологічні особливості організму жінки зумовлюють формування змін у структурі плаценти, порушення матково-плацентарного кровообігу та розвитку ПД [2, 6, 8]. Як демонструють дані літературних джерел, невиношування у жінок із екстремальними стресовими ситуаціями, зростання частоти ПД та пізніх гестозів фіксують у 3 рази частіше [6, 9, 10]. Тому пошук скринінгових маркерів чи інших критеріїв можливих ускладнень у даній категорії пацієнток, без сумніву, сприятиме оптимізації формування груп ризику та відбору вагітних, які потребуюватимуть більш ретельних підходів до моніторингу, а також проведення превентивної корекції.

Мета дослідження: встановлення структури та поширеності типів психологічного компонента гестаційної домінанти (ПКГД) із урахуванням показників психоемоційного статусу у жінок з плацентарною дисфункцією та оцінювання впливу на показники репродуктивних втрат та ускладненого перебігу вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для розв'язання поставлених завдань були проведені експериментально-психодіагностичне дослідження та клініко-лабораторне обстеження 120 пацієнток з обтяженим репродуктивним анамнезом: тривале лікування безплідності (31,66%), невиношування та синдром втрати плода (25,83%), використання допоміжних репродуктивних технологій з невдалими спробами в анамнезі (15,83%), які очікували народження дитини чи перебували на різних термінах вагітності і проходили програму психопрофілактичної підготовки на базі Центру свідомого батьківства «Дівія» м. Івано-Франківськ.

У програмі оцінювання психоемоційного стану пацієнток керувалися даними літературних джерел щодо особливостей перебігу фізіологічних і нервово-психічних процесів в організмі вагітної, спрямованих на створення оптимальних умов для зачаття та розвитку плода і характеризуються поняттям «гестаційна домінанта» [11]. Гестаційна домінанта має два взаємовпливові компоненти: фізіологічний та психологічний, і саме вони трансформують характер, поведінку, емоційний фон майбутньої матері, визначаючи її психічний стан, який впливає на перебіг вагітності, пологів, розвиток плода, виникнення пологового болю, післяпологовий та лактаційний періоди.

Глибоким вивченням ПКГД займався І.В. Добряков, і саме ним була запропонована методика «Тест ставлень вагітної» та її модифікації, які дозволяють визначити тип ПКГД [11, 12]. На сьогодні вона є одним зі скринінгових тестів для визначення та корекції психоемоційного стану вагітної [6, 7]. Цей тест допомагає розподілити вагітних відповідно на групи (оптимальний, гіпостенозичний, ейфоричний, тривожний та депресивний типи ПКГД). На етапі планування вагітності з метою уточнення та отримання більш достовірних даних була використана психодіагностична «Анкета знайомства» та проективна малюноква методика «Я і моя дитина» за Г.Г. Філіповою, яка дозволила більш чітко сформулювати групи ризику. Інтерпретацію отриманих результатів проводили за ознаками малюнка, які дозволяли віднести сприймання жінкою вагітності та майбутньої дитини до того чи іншого стилю [13]. При цьому було виділено:

- групу пацієнток із адекватним стилем, що відповідав оптимальному типу ПКГД;
- групу жінок із амбівалентним та тривожним стилем сприйняття вагітності та майбутньої дитини (відповідав тривожному типу ПКГД)
- групу пацієнток із відкидаючим та ігнорувальним стилем, що характеризував конфлікт з вагітністю.

До контрольної групи увійшли 20 вагітних з оптимальним типом ПКГД та неускладненим перебігом вагітності і пологів.

З метою більш глибокого дослідження психоемоційного стану також були використані наступні експериментально-психологічні методи: оцінювання особистісної та реактивної тривожності за тестом Спілбергера–Ханіна; оцінювання рівня депресії за тестом Бека, а також дослідження рівня алекситимії, видів акцентуації характеру за їхньої наявності та механізмів психологічного захисту. Ультразвукове дослідження органів малого таза, щитоподібної залози, грудних залоз, виявлення ультразвукових маркерів ПД та доплерометричне дослідження матково-плацентарно-плодового кровообігу проводили із застосуванням апарату Siemens-250 (Австрія). У ході роботи було запропоновано лікувально-профілактичну програму прекоцепційної підготовки, яка була доповнена диференційованими модифікованими підходами до психологічної корекції. Серед них перевагу надавали дихальній гімнастиці та арт-терапії, зокрема таким видам: тілесно-орієнтованій терапії, музичній терапії, ізотерапії, казкотерапії, мандалотерапії та роботі з пластичними матеріалами. Для пацієнок з тривожним та депресивним типом було використано психологічні підходи, реалізовані у ролевій грі, та особистісно-орієнтоване консультування.

Усі види статистичного оброблення виконано за допомогою стандартного пакета «Statistica for Windows – 6,0».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу вікових особливостей обстежених жінок виявлено, що їхній вік коливався від 18 до 45 років. Найбільший відсоток становила вікова категорія від 18 до 30 років (71,66%), що дозволило припустити достатньо високу поінформованість та обізнаність жінок молодого віку щодо доцільності психопрофілактичної підготовки до вагітності та пологів, бажання залучити до процесу супроводу вагітності чоловіка чи членів сім'ї. Аналіз соціального статусу дозволив встановити обтяжений репродуктивний анамнез частіше у працюючих жінок, які займали керівні та відповідальні службові посади, що не виключає стресіндукованого чинника зайнятості. Значущим був рівень вищої освіти (75,83%) та показник жителів міста ($p < 0,05$). Стосовно кількості вагітностей, то перша вагітність спостерігалась у 35,00% жінок, тоді як повторна – у 60,83% жінок, третю та більше вагітностей фіксували тільки у 4,17%.

У даному дослідженні під час оцінювання формування ПКГД виявлено, що чисті типи ПКГД реєстрували дуже рідко. Це, очевидно, пов'язано з оцінкою даного показника на ранніх термінах вагітності. Було прийнято вважати сприятливими щодо перебігу вагітності оптимальний (у тому числі оптимально-тривожний, оптимально-гіпогестогнозичний) та змішані типи, а чисті тривожні, депресивні, ейфоричні і гіпогестогнозичні типи – несприятливими.

Згідно з отриманими результатами, у контрольній групі найбільш часто відзначали оптимальний тип ПКГД (95,00%), який корелював із найбільш сприятливим перебігом вагітності та пологів. Найвагомішу частку серед несприятливих типів гестаційної домінанти становив тривожний тип ПКГД – 51,66% спостережень, гіпогестогнозичний тип відзначено у 21,66% випадків. Для пацієнок, у яких у ході моніторингу вагітності виявили ПД та її ускладнення, характерним було переважання несприятливих типів ПКГД, що супроводжували весь гестаційний період. Гіпогестогнозичний та ейфоричний типи у вибірці відзначено в основному тільки у складі комбінованого варіанта – у 9,16% та 17,52% спостережень відповідно.

Наступний етап передбачав оцінювання характеру перебігу вагітності та пологів в обстежених жінок із урахуванням типу ПКГД. На найбільшу увагу заслуговують відмінності у частоті передчасних пологів, резистентності до лікування прееклампсії та частці аномалій пологової діяльності і меди-

каментозної її корекції, які у 2,6 разу переважали у випадках тривожного, ейфоричного та депресивного типів ПКГД. Далеко не всі пологи закінчилися через природні пологові шляхи, і відсоток оперативного розродження у 3,2 разу перевищував дані у групі зі сприятливим типом ПКГД (в основному за рахунок показань, зумовлених ПД та дистресом плода). Прееклампсію різного ступеня тяжкості у 2,2 разу частіше діагностовано у пацієнок з несприятливими типами ПКГД. У 2,0 разу частіше відзначали ПД із об'єктивними критеріями порушення матково-плацентарного кровотоку, а саме – у третині випадків вона супроводжувалася негативними наслідками для плода, зокрема синдромом затримки розвитку плода та дистресом плода під час вагітності.

Отже, експериментально-психодіагностичне дослідження у 120 пацієнок дозволило встановити високий відсоток несприятливих щодо перебігу вагітності типів ПКГД, серед яких найбільш значущими були тривожний та депресивний типи. Також статистично значущою була залежність між особливостями перебігу вагітності та пологів, що мають тісний зв'язок із порушенням плацентарної та гестаційними ускладненнями, які його супроводжують (прееклампсія та дистрес плода), і прогресуванням дизадаптації матково-плацентарного кровообігу. Статистичні обрахунки відношення шансів дозволили відзначити доцільність скринінгу пацієнок з несприятливими психоемоційними факторами, перш за все – тривожного типу та депресивного типу ПКГД, що підвищує ризик розвитку та прогресування ПД у 7,27 разу (OR 7,27; 95 CI: 4,66–11,35). Слід зазначити, що у пацієнок з ускладненим перебігом вагітності, таким, як загроза переривання та невиношування, тривожний та депресивний типи діагностовано практично у половині жінок, включених до дослідження, а у групі пацієнок з клінічними проявами прееклампсії різного ступеня тяжкості визначені тривожний та депресивний типи ПКГД у 2/3 пацієнок.

Результати більш глибокого оцінювання психоемоційного статусу дозволили відзначити навіть у здорових вагітних певні психологічні порушення, які слід розцінити як фізіологічну адаптацію жінки до вагітності, а саме – у третині жінок контрольної групи встановлено збільшення частки вегетоемоційних порушень (підвищена роздратованість, відчуття серцебиття, загальна слабкість, пітливість тощо) разом зі зростанням показників реактивної тривожності. У пацієнок із тривожним та депресивним типом ПКГД, особливо у тих, у яких в анамнезі є епізоди перинатальних втрат, тривале лікування безплідності тощо, вже на догестаційному етапі наявні спільні риси психологічної дизадаптації – прихована тривожність і напруження, посилені соматичними фіксаціями, удвічі проти даних контролю збільшені показники реактивної та особистісної тривожності; у кожної четвертої пацієнтки виявлялися ознаки депресивних рис ($p < 0,05$). У випадку патологічного перебігу вагітності (прогресивна ретрохоріальна гематома, загроза мимовільного викидня) ознаки депресії стають домінуючими, з переважанням кількості пацієнок (54,0%) з високими рівнями особистісної та реактивної тривожності у 3,0 разу і більше, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Тобто вже на прегравідарному етапі у даної категорії пацієнок поступово формується патологічний психологічний стан з домінуванням соматичних фіксацій та вираженою емоційною лабільністю.

Також була визначена психометрична характеристика та проведено оцінювання особистості вагітних основної групи за допомогою спеціалізованих опитувальників, а саме – дослідження рівня алекситимії, видів акцентуації характеру за їхньої наявності, механізмів психологічного захисту порівняно із пацієнтками із оптимальним типом ПКГД. Найчастіше відзначали емотивний тип акцентуації, причому у здорових вагітних із оптимальним ПКГД його виявляли значно рідше, ніж у вагітних з несприятливими щодо перебігу вагітності типами ПКГД. У групі контролю тільки у 3 (15,0%) здоро-

вих вагітних виявлено по одному епізоду неврівноваженого, гіпертичного та емотивного типів акцентуації характеру, тоді як у пацієнток з тривожним та депресивним типами ПКГД достовірно частіше відзначали даний тип акцентуації (53,22%). Одночасно було встановлено, що серед пацієнток з гіпогестознозичним та ейфоричним типами ПКГД, як і серед здорових пацієнток, не виявлено жінок з тривожним та педантичним типом акцентуації характеру. У зазначеній групі, як і у групі здорових вагітних, зареєстровано по одному епізоду неврівноваженого та гіпертичного типів акцентуації характеру. Характеризуючи частку виявлення інших типів акцентуації, слід відзначити у жінок з несприятливими щодо перебігу вагітності типами ПКГД переважання відсотку емотивного (34,16%), тривожного (19,16%), демонстративного (11,66%), збудливого (7,5%), екзальтованого (6,66%), циклоїдного (5,83%) та дистимного (3,33%) типів.

Характеризуючи тип психологічного захисту особистості, слід відзначити, що здорові вагітні у 65,0% випадків у якості провідного механізму психологічного захисту використовують компенсацію, рідко – витіснення (20,0%), реактивний захист (10,0%) та регресію (5,0%).

Тоді як у вагітних з несприятливими типами ПКГД провідним механізмом психологічного захисту є заперечення – 33,52%, інтелектуалізація – 23,33%, проекція, обрана близькими та рідними пацієнтки, – 15,83%, а у 14,16% жінок основним механізмом є реактивний захист та у 13,16% випадках – компенсація.

Під час вивчення загальної напруженості всіх захистів виявлено, що у вагітних контрольної групи даний показник не перевищує нормального рівня (50%), тоді як у жінок з різними несприятливими щодо перебігу вагітності типами ПКГД у 44,16% спостереження значення загального напруження психологічних захистів перевищувало 50% поріг. Це свідчило про не вирішені внутрішньоособистісні проблеми та конфлікти і дозволило виявити внутрішній конфлікт з вагітністю у цих жінок як результат конкуренції таких цінностей, як материнство та незалежність, материнство та розваги, материнство та саморозвиток тощо.

Оцінювання стану кровообігу у системі мати–плацента–плід у другій половині вагітності відповідно до класифікації гемодинамічних порушень за А.Н. Стрижаковим дозволило розподілити отримані результати наступним чином: у контрольній групі достовірних порушень гемодинаміки не виявлено, тоді як у групі вагітних з несприятливими щодо перебігу вагітності типами ПКГД зафіксовано значні гемодинамічні порушення, а саме: II стадію – у 34,16% спостережень, а III стадію – у 9,16%

випадків. Отже, обстеження вагітних з напруженим психоемоційним статусом в анамнезі дозволило виявити гемодинамічні порушення і встановити, що у зазначеній категорії жінок переважають доплерометричні дані більш виражених порушень кровообігу в артеріях пуповини, а також поєднання порушень як у матковій артерії, так і в артерії пуповини.

ВИСНОВКИ

Експериментально-психодіагностичне дослідження у пацієнток з обтяженим репродуктивним анамнезом дозволило встановити високий відсоток несприятливих щодо перебігу вагітності типів ПКГД, серед яких найбільш вагомими були тривожний та депресивний типи, а також статистично значущу залежність між особливостями перебігу вагітності та станом психоемоційного статусу, що підвищує ризик та прогресування плацентарної дисфункції у 7,27 разу (OR 7,27; 95% CI:4,66–11,35).

У жінок з групи ризику щодо невиношування та перинатальними втратами в анамнезі виявлено багаторічну психотривожну ситуацію, а сам факт вагітності є вагомим психоемоційним стресогенним чинником низки негативних переживань, прихованої тривожності та напруження зі зростанням частки ознак депресивних та астеничних рис.

Результати даного етапу дослідження дозволили відзначити, що у цієї категорії пацієнток, перш за все за наявності тривожного та депресивного типів ПКГД, переважає заперечення, що відображає спробу ігнорувати проблему, пов'язану з вагітністю, та інші дизадаптації, неконструктивні стратегії психологічного захисту, такі, як проекція та інтелектуалізація.

Обстеження вагітних з напруженим психоемоційним статусом в анамнезі дозволило виявити гемодинамічні порушення і встановити, що у зазначеній категорії жінок переважають доплерометричні дані більш виражених порушень кровообігу в артеріях пуповини, а також поєднання порушень як у матковій артерії, так і в артерії пуповини.

На найбільшу увагу щодо особливостей перебігу вагітності заслуговують відмінності у частоті передчасних пологів, резистентності до лікування прееклампсії та частці аномалій пологової діяльності і медикаментозної її корекції, які у 2,6 разу переважали у випадках тривожного, ейфоричного та депресивного типів ПКГД.

Перспектива подальших досліджень. Перспективним є подальше вивчення впливу комплексу психокорекції та потенціювання її ефекту медикаментозними засобами у жінок з порушеною репродуктивною функцією.

Распространенность различных типов психологической доминанты и особенности психоэмоционального состояния у женщин с плацентарной дисфункцией

Н.В. Якимчук, О.М. Макачук, М.И. Римарчук, Л.М. Вакалюк, О.Н. Островская

Плацентарная дисфункция – это ключевая проблема акушерства, неонатологии, патологии ante- и перинатального периодов, поскольку функциональная неспособность плаценты приводит к росту частоты невынашивания, синдрому задержки развития плода или его антенатальной гибели, а период беременности, прежде всего в случае патологического его течения, является чрезвычайно сильным психоэмоциональным фактором. Установлено структуру и распространенность типов психологического компонента гестационной доминанты с учетом показателей психоэмоционального статуса у женщин с плацентарной дисфункцией и оценено их влияние на показатели репродуктивных потерь и осложнения течения беременности.

Ключевые слова: психологический компонент гестационной доминанты, последствия беременности, психоэмоциональный статус, психологическая коррекция.

The prevalence of different types of psychological dominant and psycho-emotional state in women with placental dysfunction

N.V. Yakymchuk, O.M. Makarchuk, M.I. Rimarchuk, L.M. Vakalyuk, O.M. Ostrovska

Placental dysfunction is a key problem in obstetrics, neonatology, pathology of the ante- and perinatal period, as the functional inability of placenta leads to an increase in the proportion of miscarriage, fetal development delay syndrome, or its antenatal death, and the period of pregnancy, especially in case of its pathological course, is an extremely strong psycho-emotional factor. The structure and prevalence of types of psychological component of gestational dominant with the consideration of psycho-emotional status in women with placental dysfunction were stated as well as their influence on reproductive loss and complication of pregnancy was estimated.

Key words: the psychological component of gestational dominant, pregnancy consequences, a psycho-emotional factor, a psychological correction.

Сведения об авторах

Якимчук Наталья Викторовна – Кафедра акушерства и гинекологии имени И.Д. Ланового Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (050) 588-90-99. *E-mail: nataliya.yakumchuk@gmail.com*

Макарчук Оксана Михайловна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (050) 521-01-92. *E-mail: o_makarchuk@ukr.net*

Римарчук Марьяна Ивановна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (067) 177-40-50. *E-mail: mariyana@meta.ua*

Вакалюк Любомир Мирославович – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (050) 964-71-54

Островская Оксана Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (067) 747-69-90

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Romanenko TH. Placental dysfunction as a predictor of miscarriage. *Reproductive endocrinology*. 2017;1(33):77-80.
- Kudinova W. Prognosis of placental insufficiency from the early stages of pregnancy using artificial intelligence systems. *Reproduktyvne zdorovia zhinky*. 2007;4(33):92-4.
- Ventskivs kyy BM, Kostyuk AL, Bye-lov OO. Prediction of miscarriage by means of a comprehensive assessment of the somatotypological and psychological status of pregnant. *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2011;6:70-2.
- Milovanov AP. Pathology of system mother-placenta-fetus: guidelines. *Moscow. Medicine*. 1999:448 p.
- Blokh ME. Personal and socio-psychological characteristics of women of reproductive age with gynecological pathology at the planning stage of pregnancy [dissertation]. SPb;2012.62 p.
- Zakharov RI, Yefanova TS. Impact of psycho-emotional state and psychosomatic diseases on the development of mental disorders in pregnant women with habitual miscarriage. *Psychotherapy*. 2011;10:8-9.
- Korolenko TP, Dmitriyeva NV, Perevoz-kina JM, Kozyreva TS. Use of adaptive psychological defenses in the treatment of deviant behavior. *Siberian Pedagogical Journal*. 2014;6:143-9.
- Fleyshman AN. Methods for assessing the psycho-emotional and vegetative status in pregnant women. *Novosibirsk*;2012.222 p.
- Vorobey LI. Modern aspects of diagnosis and prevention of pregnancy complications in women with a history of perinatal loss. *Family medicine*. 2016;3(65):148-152.
- Kwon MK, Bang KS. Relationship of prenatal stress and depression to maternal-fetal attachment and fetal growth. *J Korean Acad Nurs*. 2011;41(2):276–83. doi: 10.4040/jkan.2011.41.2.276.
- Eidemiller EG, Dobriakov IV, Nikolskaia IM. Family diagnosis and family psychotherapy. A manual for doctors and psychologists. SPb; 2006:352-4.
- Dobriakov IV. Development and validation of methods for determining the variant of the psychological component of the gestational dominant. *Mental health*. 2011;9:75-80.
- Hasiuk MB, Ishchuk OU, Shevchuk HS. Use of a psycho image for the psychological preparation of a pregnant woman before childbirth (30-40 weeks of pregnancy). *Psykhoholohia i suspil stvo*. 2006;3:140-8.

Статья поступила в редакцию 24.06.2019

Аспекты прегравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности и приобретенной формой тромбофилии

Ю.П. Вдовиченко¹, Н.А. Фирсова², В.В. Максимова²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

²МЦ «Исида-IVF», г. Киев

Цель исследования: снижение акушерских и перинатальных осложнений у женщин с привычным невынашиванием беременности и приобретенной формой тромбофилии путем разработки, внедрения и оценки эффективности комплекса диагностических, лечебных и профилактических мероприятий на этапе прегравидарной подготовки.

Материалы и методы. Было проведено обследование 377 пациенток с привычным невынашиванием беременности. У 140 (37,1%) женщин был выявлен патологический уровень антифосфолипидных антител. В зависимости от вида прегравидарной подготовки женщины были разделены на две группы: основную (I; n=80), пациенткам которой проводили подготовку по предложенной методике, и группу сравнения (II; n=60), пациенткам которой подготовку проводили согласно протоколу. В контрольную группу вошли 30 соматически здоровых женщины без нарушения генеративной функции.

Обследование включало: определение гормонального, иммунного статуса, уровня гомоцистеина, инфекционного профиля, определение уровня антифосфолипидных антител, гемостазиологические исследования всех звеньев гемостаза, консультации смежных специалистов.

Результаты. Патологический уровень антифосфолипидных антител был выявлен у 37,1% женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. У женщин исследуемых групп легкая степень активности антифосфолипидного синдрома по уровню выявленных антител (10–20 усл. ед.) составила 65%, средняя степень (20–60 усл. ед.) была зарегистрирована у 20% и у 10% пациенток обнаружена тяжелая степень (>60 усл. ед.). В группе, где проводили разработанный комплекс прегравидарной подготовки, снизился уровень антифосфолипидных антител до нормы, нормализовался гемостазиологический потенциал, была проведена санация очагов вторичной инфекции, нормализовались показатели иммунного и гормонального статуса. У пациенток II группы почти у 40% регистрировали повышенный уровень антител (>10 усл. ед.).

Разработанный нами алгоритм прегравидарной подготовки позволил на 25% снизить частоту самопроизвольных аборт и замерших беременностей в сроках до 22 нед и практически вдвое снизить частоту преждевременных родов.

Заключение. Разработанная и внедренная программа лечебно-реабилитационных мероприятий в прегравидарный период позволяет снизить перинатальную заболеваемость и смертность у женщин с привычным невынашиванием беременности на фоне антифосфолипидного синдрома.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, антифосфолипидный синдром, прегравидарная подготовка, плазмаферез, внутривенный иммуноглобулин.

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) является одной из ведущих проблем в современном акушерстве из-за его прямой связи с перинатальной заболеваемостью и смертностью и требует пристального изучения для про-

филактики самопроизвольных абортов, преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела. Частота этого осложнения остается стабильной в течение многих лет и составляет 15–25% всех желанных беременностей. Около 25% случаев невынашивания составляет привычный выкидыш, при котором беременность чаще всего прерывается в I триместре по типу неразвивающейся беременности [1].

Традиционное комплексное обследование, включающее исследование хромосом, гормонального фона матери, оценку маточных и цервикальных нарушений, микробиологии генитального тракта, позволяют уточнить причину невынашивания не более чем у 60% супружеских пар. Этиологические факторы большинства фетальных потерь остаются неизвестными и характеризуются как идиопатические. В последние годы идиопатическое невынашивание ряд отечественных и зарубежных авторов связывают с наличием у женщин аутоиммунного состояния, которое клинически не проявляется, и пациентки чувствуют себя вполне здоровыми. Однако с наступлением беременности каждое аутоиммунное заболевание из состояния ремиссии переходит в состояние обострения, титр аутоантител и их агрессия возрастают, и происходит прерывание беременности [3, 7, 9, 15].

В 1986 году английские исследователи описали симптомокомплекс, названный ими «антифосфолипидный синдром» (АФС), который характеризуется фетальными потерями разного срока гестации, тромбозами артерий и вен различной локализации, тромбоцитопенией и наличием в крови специфических антифосфолипидных антител (АФЛА). Частота АФС у пациенток с перинатальными потерями составляет, по данным разных авторов, от 27 до 41%. Однако этиология и патогенез данного заболевания до конца еще не изучены. Научный и практический интерес вызывает изучение особенностей репродуктивной функции, протекания беременности и родов, а также состояния новорожденных в группе пациенток с АФС.

Актуальными до настоящего времени остаются вопросы диагностики и лечения АФС вне и во время беременности. Не изучен вопрос о поэтапной реабилитации на стадии планирования беременности с применением в комплексной терапии экстракорпоральных методов, рео- и иммунокоррекции. Не освещены такие вопросы, как критерии пролонгации и особенности терапии в I триместре при рецидивирующей угрозе прерывания беременности, рациональные способы ведения родов, оценка состояния новорожденных и методы коррекции выявленных нарушений, контроль эффективности назначенной терапии [2, 5, 8].

Цель исследования: снижение акушерских и перинатальных осложнений у женщин с привычным невынашиванием беременности и приобретенной формой тромбофилии путем разработки, внедрения и оценки эффективности комплекса диагностических, лечебных и профилактических мероприятий на этапе прегравидарной подготовки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач в отделении невынашивания беременности клиники «Исида» было обследовано 377 женщин с ПНБ в анамнезе (ретроспективный анализ историй болезни). На I этапе обследования всем пациенткам были проведены тесты на наличие антифосфолипидных антител (АФЛА) дважды с интервалом в 12 нед: выявляли наличие волчаночного антикоагулянта с помощью гемостазиологических тестов с определением леботоксового времени и использованием яда гадюки Рассела, а также суммарные антитела классов иммуноглобулина G (IgG) и M (IgM) к кардиолипину, к фосфолипидам и к β_2 -гликопротеину-1 (β_2 -ГП-1) методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISA [2].

Из 377 женщин у 140 выявлен один или несколько положительных результатов перечисленных выше тестов, что составило 37,1%.

Диспансерная группа женщин (140 человек) была разделена на 2 группы в зависимости от вида проводимой преградиарной подготовки: в I (основную) группу вошли 80 женщин, которым реабилитацию проводили по предложенной нами методике; во II группу (сравнения) вошли 60 женщин, которым реабилитационные мероприятия, с учетом выявленного у них АФС, проводили по протоколу, наступление беременности не планировалось и было спонтанным.

В контрольную группу были включены 30 соматически здоровых женщин.

Пациенткам также было проведено всестороннее обследование: клинично-лабораторное, гормональное, инфекционного профиля, исследованы показатели иммунного статуса, а также изучены показатели всех звеньев системы гемостаза.

Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена оценивали по количеству тромбоцитов в крови, активности фактора Виллебранда, спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов (индукторы – аденозиндифосфат, адреналин, коллаген). В сыворотке крови определяли протромбиновый индекс по Квику, тромбиновое время (ТВ), активное частичное протромбиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена. Исследование антикоагулянтного звена системы гемостаза включало определение активности антитромбина III (АТ III), протеинов C, S коагулометрическим методом по Y. Abifgaard. В сыворотке крови определяли активность ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1; набор реагентов «Bender MedSystems», Австрия), активность плазминогена, D-димера (набор реагентов «Technoclone», Австрия), концентрацию гомоцистена.

Также пациентки были обследованы на наличие инфекций, вызванных условно-патогенной флорой (бактериологическое исследование), вирусной инфекцией и урогенитальной инфекцией, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Проводили гормональное обследование щитовидной железы, надпочечников, яичников по общепринятым методикам.

Комплекс реабилитационных мероприятий включал организационные, диагностические и лечебные мероприятия и проводился за 3–6 мес до планирования беременности под контролем лабораторных показателей. При нормализации выявленных нарушений разрешалось планирование беременности.

I. Организационные мероприятия по реабилитации на стадии планирования беременности: женщинам с ПНБ показано взятие на диспансерный учет и скрининговое обследование на наличие АФС (волчаночный антикоагулянт – ВА), определение уровней IgM и IgG к АФЛА, АКЛА, β_2 -ГП-1 до наступления беременности дважды с интервалом 12 нед.

II. Лечебно-реабилитационные мероприятия:

- назначали препараты из группы антиагрегантов, антикоагулянтов (низкомолекулярные гепарины) под контролем гемостазиограммы и агрегатного состояния тромбоцитов;
- при средних (20–60 усл.ед.) и высоких (>60 усл.ед.) ти-

трах АКЛА, АФЛА, β_2 -ГП-1 в комплекс мероприятий включали эфферентные методы лечения – плазмаферез. Проводили курс от 3 до 5 процедур с эксфузией плазмы за 1 сеанс от 750,0–850,0 мл; замещали эксфузированную плазму физиологическим раствором натрия – 750,0–950,0 мл;

- проводили инфузии препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения с целью подавления активности АФЛА: 100,0–200,0 мл 5% раствора препарата, 3–5 инфузий на курс, целесообразнее после проведения сеанса плазмафереза. После плазмафереза и введения внутривенного иммуноглобулина через 2 нед – контроль титра АФЛА. При нормализации показателей рекомендовано планирование беременности;

- проводили санацию выявленных хронических очагов инфекции – лечение тонзиллогенной, урогенитальной инфекции, ВПГ и ЦМВ, токсоплазмоза, хронических воспалительных заболеваний мочевыводящих путей и др. с последующим контрольным исследованием;

- назначали гормональную коррекцию при наличии дисфункции яичников, надпочечников, щитовидной железы совместно с эндокринологом.

После выполнения организационных и лечебных мероприятий в течение 3–4 мес, при нормализации лабораторных показателей было разрешено планирование беременности.

Статистическая обработка данных, математический анализ, построение графиков и диаграмм были выполнены на персональном компьютере Pentium IV с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6,2 фирмы StatSoft Inc. (США).

Нулевые гипотезы отвергали при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия – $p < 0,05$.

Стандартная обработка вариационных рядов включала подсчет медиан (Me), квартильного размаха (25 %; 75 %), стандартного отклонения (SD).

Сравнение эффективности лечения в двух независимых группах осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney, U-test). Сравнительный анализ двух зависимых выборок (до и после лечения) проводили с использованием критерия Вилкоксона (Wilcoxon watched pairs test). Для множественных сравнений независимых групп с контрольной применяли однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса и медианный тест (Kruskal–Wallis ANOVA and median test), а далее – попарное сравнение групп при помощи критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастное распределение женщин выглядело следующим образом: более половины женщин в I и II группах были в возрасте после 30 лет ($28,5 \pm 1,1$ года), тогда как в контрольной группе наибольший удельный вес составили женщины в возрасте до 30 лет ($23,4 \pm 0,8$ года). Первородных в I и во II группах не было, у 2/3 женщин отмечено 2 самопроизвольных абортов, у 20% – от 2 до 5 самопроизвольных абортов и у 10% – более 5. В группе контроля у 70% женщин в анамнезе выявлены одни нормальные роды, самопроизвольных абортов не отмечено.

Анализ состояния здоровья женщин I и II групп показал, что у них чаще всего наблюдались хронические воспалительные заболевания различной локализации. Из перенесенных соматических заболеваний хронический тонзиллит был отмечен у 72,9% пациенток, у половины из них была выделена декомпенсированная форма с последующей тонзиллэктомией. Ревматизм, вирусные заболевания, хроническая ВПП- и ЦМВ-инфекция, аллергические проявления различного характера встречались в обеих группах с почти одинаковой частотой – 12,3 и 14,8% соответственно. У каждой третьей

Показатели концентрации гормонов в сыворотке крови у небеременных с АФС, М±п

Группа	Дни МЦ	Эстрадиол, нмоль/л	Пролактин, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л	T ₃ свободный, нмоль/л	T ₄ свободный, нмоль/л	ФСГ, МЕ/л	ЛГ, МЕ/л	Кортизол, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л
I, n=80	7-й	0,28±0,02	250,41±9,77 ^b	1,48±0,15 ^a	1,32±0,04 ^a	125,34±1,30 ^{a,b}	6,69±0,31 ^a 7,91±0,44 ^b 5,94±0,39 ^{a,b}	3,39±0,24 ^a 14,81±0,59 ^{a,b} 13,26±0,63 ^{a,b}	325,3±10,7 ^b 363,0±12,0 ^{a,b} 330,6±10,9 ^b	1,53±0,18 ^{a,b} 2,90±0,10 ^a 2,00±0,14 ^{a,b}
	14-й	1,58±0,06 ^{a,b}	285,76±13,91 ^b	8,54±0,45 ^{ab}	1,52±0,06 ^{a,b}	125,91±2,00 ^{a,b}				
	21-й	0,46±0,04	268,38±12,79 ^{a,b}	16,77±2,30 ^{a,b}	1,47±0,05	128,51±1,44 ^{a,b}				
II, n=60	7-й	0,29±0,05	507,21±21,05 ^a	1,23±0,23 ^a	1,38±0,07 ^a	111,29±4,77	5,82±0,36 9,62±0,24 9,96±0,27 ^a	3,02±0,23 ^a 17,41±0,92 17,02±0,90 ^a	631,8±33,4 ^a 641,2±22,1 ^a 714,3±23,8 ^a	2,50±0,19 ^a 3,11±0,29 ^a 3,36±0,32 ^a
	14-й	1,04±0,09 ^a	502,09±26,51 ^a	5,51±0,16 ^a	1,33±0,08 ^a	112,90±5,48 ^a				
	21-й	0,38±0,05 ^a	547,35±25,58 ^a	9,77±0,40 ^a	1,35±0,07 ^a	116,24±5,24 ^a				
Контроль, n=30	7-й	0,32±0,03	252,7±18,5	3,45±0,45	1,85±0,08	103,81±5,07	4,98±0,31 8,63±0,59 3,81±0,40	6,85±0,56 19,72±1,25 23,56±2,05	328,61±20,73 312,51±14,22 359,52±12,82	1,04±0,15 1,99±0,16 0,40±0,06
	14-й	0,43±0,03	298,3±14,3	32,81±2,12	1,74±0,07	86,90±4,33				
	21-й	0,51±0,03	218,0±10,3	41,59±2,47	1,49±0,06	99,05±5,35				

Примечания: ^a – достоверное отличие по сравнению с контролем; ^b – I группа по сравнению со II группой; p<0,05.

женщины отмечали патологию мочевыделительной системы, вегетососудистую дистонию. Патология щитовидной железы составила 43% (гипотиреоз – 30,2%, диффузно-токсический зоб – 14,1%, аутоиммунный тиреоидит – 31,2%), дисфункция надпочечников в форме гиперандрогении диагностировали у каждой третьей женщины.

При анализе гинекологической заболеваемости выявлено, что наиболее часто диагностировали воспалительные заболевания внутренних половых органов, нарушение менструального цикла, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), лейомиому матки.

Причиной воспалительного процесса были следующие инфекции:

- ЦМВ (54,3%),
- кандидоз (28,6%),
- ВПГ I и II типа (18,2%),
- стафилококковая инфекция (12,1%),
- хламидии (11,4%),
- микоплазмоз (12,6%).

Бактериологическое исследование отделяемого влагалища и канала шейки матки позволило выделить микроорганизмы в ассоциациях:

- гемолитический стафилококк с кишечной палочкой – 24,3%,
- гемолитический стафилококк с трихомонадами – 8,5%,
- кишечная палочка с непатогенным стафилококком – 14,3%,
- кандиды со стафилококком – 28,9%.

Отмечали устойчивость выделенных микробов к 5 и более антибиотикам у 47,5% женщин. При вирусологическом исследовании выявляли ассоциации ЦМВ с кандидами – в 86,7%, ВПГ с кандидами – в 77,6% случаев.

При изучении менструальной функции выявлено, что средний возраст менархе составил 13,2 года и 12,8 года соответственно в I и II группах, цикличность не была нарушена, продолжительность цикла составила 28,5 и 29,3 дня.

При обследовании по тестам функциональной диагностики менструальный цикл (МЦ) был двухфазный, но у 23 (28,8%) пациенток регистрировали недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) в I группе и у 23,3% – во II группе. Гиперандрогения выявлена у 33,8% (I группа) и 32,7% (II группа) женщин, гипотериоз – у 31,4% и 32,3% соответственно.

Дисфункция щитовидной железы и надпочечников имела функциональный характер и была легкой степени.

Однако с наступлением беременности дисфункциональные нарушения переходили в среднюю и тяжелую степень и совместно с аутоиммунным нарушением (наличие АФС) приводили к прерыванию беременности в различных сроках гестации. После проведения лечебных мероприятий гормональные показатели нормализовались в I группе, в то время как в группе сравнения (II) аналогичные показатели достоверно отличались (табл. 1).

У пациенток с ПНБ неясного генеза обнаружены АФЛА различного спектра: антикардиолипиновые (в основном класса IgG), собственно антифосфолипидные (IgG). Аутоиммунный характер этих антител был подтвержден наличием положительного (>7 усл.ед.) кофактора (β₂-ГП-1). Волчаночный антикоагулянт (ВА) также ассоциировался с другими, перечисленными выше, антителами. Продукция антител, направленных против мембран фосфолипидов (ФЛ) ассоциируется с различными заболеваниями: ПНБ, тромбозом, синдромом задержки развития плода (СЗРП), тромбоцитопенией. Биологический эффект АФЛА состоит в воздействии на антигенные мишени: тромбоциты, эндотелиальные клетки, протромбиназовый комплекс (протромбин+Ха+V+Ca⁺⁺), ворсины трофобласта. Это воздействие приводит к патологической гиперкоагуляции с развитием тромбозов различной локализации, образованию тромбозов в хорионе, а в последствии – в плаценте с развитием дисфункции этих органов вплоть до гибели эмбриона, плода, отслойки плаценты, массивных маточных кровотечений [7, 13, 14].

Параметры системы гемостаза у женщин с АФС

Показатель	I группа, n=80	II группа, n=60	Контроль, n=30
Фибриноген	3,9 (3,5; 4,6)	4,7 (4,1; 5,7) ^{a,b}	3,8 (3,2; 4,3)
РФМК	3,8 (3,3; 5,1)	6,4 (4,6; 9,2) ^{a,b}	2,7 (2,1; 3,3)
Активность антитромбина III, %	96,0 (90,0; 101,0)	81,0 (72,0; 85,6)	98,0 (93,0; 103,0)
Активность плазминогена, %	108,6 (99,3; 115,6)	169,1 (151,3; 185,6) ^{a,b}	112,3 (95,3; 121,6)
Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), нг/мл	29,6 (26,2; 39,8)	32,6 (25,2; 35,8)	26,9 (20,7; 33,4)
D-димер, мкг/л	466 (353; 550,1)	935 (815; 1050,3) ^{a,b}	339 (270; 453)
Активность фактора Виллебранда, %	91,3 (85,6; 101,4)	129,3 (115,6; 145,4) ^{a,b}	86,8 (81,4; 99,5)
<i>Агрегация тромбоцитов</i>			
Количество тромбоцитов	212 (199; 256)	181 (166; 203) ^{a,b}	232 (206; 263)
АДФ (1,25 мкг/мл), %	32,9 (26,8; 44,3)	68,3 (55,6; 72,5) ^{a,b}	28,3 (21,6; 39,5)
АДФ (2,5 мкг/мл), %	44,1 (35,3; 52,9)	77,1 (65,5; 82,4) ^{a,b}	38 (33,5; 41,4)
Адреналин (2,5 мкг/мл), %	36,4 (29,1; 49,3)	66,5 (59,8; 69,6) ^{a,b}	29,5 (23,8; 33,6)
Адреналин (5 мкг/мл), %	32,1 (21,4; 42,3)	69,5 (61,9; 78,2) ^{a,b}	26,5 (20,9; 31,2)
Коллаген (10 мг/мл), %	51 (39,9; 63,5)	79,0 (69,2; 83,8) ^{a,b}	53 (51,2; 62,8)

Примечания: ^a – достоверное отличие по сравнению с контролем; ^b – I группа по сравнению со II группой; p<0,05.

При скрининговом обследовании на наличие ВА у всех пациенток I и II групп была выявлена положительная реакция, однако необходимо отметить, что ВА часто выявляют в ассоциации с другими АФЛА. В связи с этим проведено обследование на наличие АФЛА, АКЛА. Исследования установили, что у большинства пациенток были позитивные АФЛА IgG (87,1%), АКЛА IgG (67,8%). У некоторой части обследованных (40,3%) определяли положительные результаты на АФЛА IgM. У 50 (35,7%) женщин регистрировали положительные результаты на АКЛА IgG. Положительным тест считается, если его значение было >10 усл. ед. С нашей точки зрения, наиболее оптимальным является определение следующих показателей – ВА, АФЛА IgG, АКЛА IgG, и β₂-ГП-1 IgG.

Критериями диагностики АФС, согласно данным Международного IX консенсуса по АФС, является один положительный лабораторный тест из перечисленных выше и один клинический признак (потеря беременности в разные сроки гестации, неврологические симптомы, тромбозы и др.) [2, 3]. Тяжесть течения АФС определяется уровнем АФЛА и их разным сочетанием. Так, уровень антител 10–20 усл. ед. – I ст., 20–60 усл. ед. – II ст. и больше 60 усл. ед. – тяжелая. Наличие более одного или всех положительных антител (ВА, АФЛА, АКЛА, и β₂-ГП-1) также является признаком неблагоприятного прогноза АФС матери и плода [1, 7, 15].

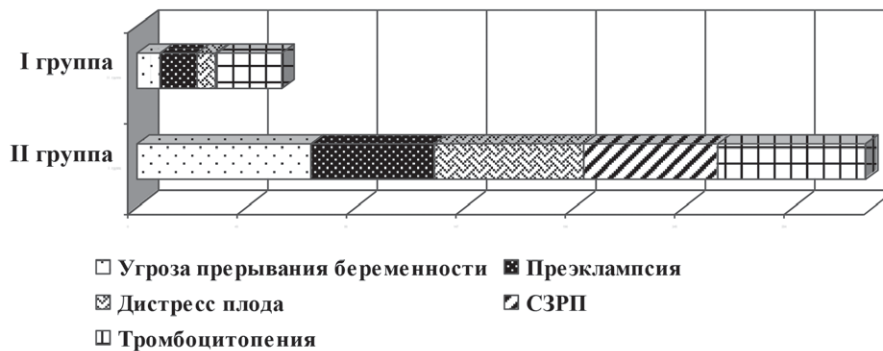
В данном исследовании в I и II группах женщин распределение по степени тяжести выявленных АФЛА статистически не отличалось.

Так, легкая степень по уровню выявленных АФЛА (10–20 усл. ед) зафиксирована у около 65% пациенток, средняя степень (21–60 усл. ед.) была зарегистрирована у 25% женщин и у 10% – обнаружена тяжелая степень АФС (>60 усл. ед.). У женщин I группы после комплексной реабилитации уровень АФЛА определяли как нормальный, то есть <10 усл. ед, тогда как у почти 40% пациенток II группы он оставался >10 усл. ед.

Исследование показателей системы гемостаза выявило многокомпонентные сдвиги в прокоагулянтном, сосудистотромбоцитарном и фибринолитическом звеньях (табл. 2).

У пациенток II группы были обнаружены признаки активации прокоагулянтного звена системы гемостаза в виде повышения уровней растворимых фибрин-мономерных комплексов в сочетании с гиперфибриногемией, что подтверждалось наличием гиперфибринолиза (повышение активности плазминогена и уровня D-димера).

Как показало исследование, у всех пациенток с АФС без соответствующей прегравидарной подготовки агрегационная активность тромбоцитов статистически значимо повышалась по сравнению с агрегацией тромбоцитов у женщин группы сравнения и контроля. Повышение спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне гипергомоцистеинемии, повышенной активности фактора Виллебранда при АФС приводит к усилению тромбогенного потенциала плазмы. Выявлена наиболее тесная корреляционная связь между агрегацией тромбоцитов и показателями активности АФЛА.



Структура гестационных и перинатальных осложнений у женщин исследуемых групп

Был проведен анализ отдаленных результатов исходов течения беременности (рисунок) и родов в зависимости от вида проводимой прегравидарной подготовки в группах, находящихся под наблюдением.

Было выявлено, что угрозу прерывания беременности, преэклампсию, дистресс плода в два и более раз чаще диагностировали в группе женщин без проведения прегравидарной подготовки. Синдром задержки развития плода выявляли только во II группе женщин.

В I группе у 80 беременных родились 78 жизнеспособных детей, у 2 беременных наступил самопроизвольный аборт по типу замершей беременности в сроках 18 и 24 нед гестации, процент преждевременных родов составил 7,5%, зарегистрирована антенатальная гибель плода из двойни у 1 пациентки при преждевременных родах в сочетании с преэклампсией тяжелой степени.

Во II группе исход был другой: в I триместре прервалось 43,9% беременностей, у 16,7% – преждевременные роды, у 40% – своевременные роды.

Перинатальная заболеваемость и смертность была статистически значимо выше у пациенток II группы по сравнению с I группой.

Таким образом, разработанный и внедренный комплекс профилактических и лечебно-диагностических мероприятий дает возможность снизить удельный вес перинатальной заболеваемости и смертности у пациенток с наличием АФС.

Аспекти прегравидарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності і набутою формою тромбофілії

Ю.П. Вдовиченко, Н.О. Фірсова, В.В. Максимова

Мета дослідження: зниження акушерських і перинатальних ускладнень у жінок зі звичним невиношуванням вагітності і набутою формою тромбофілії шляхом розроблення, впровадження та оцінювання ефективності комплексу діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів на етапі прегравидарної підготовки.

Матеріали та методи. Було проведено обстеження 377 пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності. У 140 (37,1%) жінок був виявлений патологічний рівень антифосфоліпідних антитіл. Залежно від виду прегравидарної підготовки жінки були розділені на дві групи: основну (I; n=80), пацієнткам якої проводили підготовку за запропонованою методикою, і групу порівняння (II; n=60), пацієнткам якої підготовку проводили згідно з протоколом. До контрольної групи увійшли 30 соматично здорових жінок без порушення генеративної функції.

Обстеження включало: визначення гормонального, імунного статусу, рівня гомоцистеїну, інфекційного профілю, визначення рівня антифосфоліпідних антитіл, гемостазіологічні дослідження всіх ланок гемостазу, консультації суміжних фахівців.

Результати. Патологічний рівень антифосфоліпідних антитіл було виявлено у 37,1% жінок зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі. У жінок досліджуваних груп легкий ступінь активності антифосфоліпідного синдрому за рівнем виявлених антитіл (10–20 ум.од.) становив 65%, середній ступінь (20–60 ум.од.) був зареєстрований у 20% і у 10% пацієнток виявлено тяжкий ступінь (>60 ум.од.). У групі, де проводили розроблений комплекс прегравидарної підготовки, знизився рівень антифосфоліпідних антитіл до норми, нормалізувався гемостазіологічний потенціал, була проведена санация вогнищ вторинної інфекції, нормалізувалися показники імунного та гормонального статусу. У пацієнток II групи майже у 40% реєстрували підвищений рівень антитіл (>10 ум.од.). Розроблений нами алгоритм прегравидарної підготовки дозволив на 25% знизити частоту мимовільних абортів і завершлих вагітностей у термінах до 22 тиж і практично вдвічі знизити частоту передчасних пологів.

Заключення. Розроблена і впроваджена програма лікувально-реабілітаційних заходів у прегравидарний період дозволяє знизити перинатальну захворюваність і смертність у жінок зі звичним невиношуванням вагітності на тлі антифосфоліпідного синдрому.

Ключові слова: звичне невиношування вагітності, антифосфоліпідний синдром, прегравидарна підготовка, плазмаферез, внутрішньовенний імуноглобулін.

ВЫВОДЫ

1. Антифосфолипидный синдром (АФС) наблюдается у 37,1% женщин с перинатальными потерями в анамнезе и сопровождается патологической активацией внутрисосудистого свертывания за счет повышенного уровня антифосфолипидных антител в сочетании с гормональной дисфункцией эндокринных органов (яичники, надпочечники, щитовидная железа) и наличием очагов хронического воспаления различной этиологии.

2. Пациенткам с привычным невынашиванием беременности показано обследование на наличие АФС.

3. Программа лечебно-реабилитационных мероприятий, включающая санацию очагов инфекции, коррекцию гормональной дисфункции яичников, надпочечников, щитовидной железы, рео-, иммунокоррекцию (антиагрегантные и антикоагулянтные средства, внутривенное введение препаратов иммуноглобулинов), эфферентные методы (плазмаферез), должны проводиться пациенткам с ПНБ на фоне АФС за 3–4 мес до планирования беременности.

4. При нормализации показателей уровня антифосфолипидных антител, гемостазиограммы, восстановлении функции эндокринных органов (яичники, надпочечники, щитовидная железа) можно рекомендовать планирование беременности.

5. Разработанная и внедренная программа лечебно-реабилитационных мероприятий в прегравидарный период позволяет снизить перинатальную заболеваемость и смертность у беременных с АФС.

Aspects of low training ratio women's preparation with the usual miscarriage of pregnancy and the acquired form of thrombophilia

Yu.P. Vdovichenko, N.O. Firsova, V.V. Maximova

The objective: was to reduce the obstetric and perinatal complications in women with the usual miscarriage of pregnancy and the acquired form of thrombophilia by developing, implementing and evaluating the effectiveness of the complex of diagnostic, treatment and preventive measures at the stage of pre-bladder training.

Materials and methods. A survey was conducted on 377 patients with a normal pregnancy incontinence. In 140 (37.1%) women, the pathological level of antiphospholipid antibodies was detected. Depending on the type of pre-bladder preparation, women were divided into two groups: the main (I; n = 80) patients were trained according to the proposed method, and the comparison group (II; n = 60), whose patients were trained according to the protocol. The control group included 30 somatically healthy women without disturbing the generative function.

The examination included: determination of hormonal, immune status, homocysteine level, infectious profile, determination of antiphospholipid antibodies, hemostasis studies of all stages of hemostasis, consultations of adjacent specialists.

Results. The pathophysiological level of antiphospholipid antibodies was found in 37.1% of women with a history of fatal pregnancy. In women of the studied groups, the mild degree of activity of the antiphospholipid syndrome by the level of detected antibodies (10-20 U/D) was 65%, the average degree (20-60 U / D) was recorded at 20%, and in 10% of patients a severe degree was detected (> 60 U.D.). In the group where the developed complex of pre-glare preparation was carried out, the level of antiphospholipid antibodies decreased to normal, the hemostatic potential was normalized, sanation of the secondary infection centers was performed, and the indices of immune and hormonal status were normalized. In patients of Group II, an increased antibody level (> 10 U.D.) was recorded in almost 40% of patients.

The algorithm of pre-glare preparation developed by us allowed to reduce the frequency of involuntary abortions and dead pregnancies by up to 22 weeks by 25% and reduce the frequency of preterm births by almost 25%.

Conclusion. The developed and implemented program of treatment and rehabilitation measures in the pregravidar period allows to reduce perinatal morbidity and mortality in women with the usual miscarriage of pregnancy against the background of antiphospholipid syndrome.

Key words: habitual miscarriage of pregnancy, antiphospholipid syndrome, pregravidar preparation, plasmapheresis, intravenous immunoglobulin.

Сведения об авторах

Вдовиченко Юрий Петрович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: *pror-first@nmapo.edu.ua*

Фирсова Наталия Александровна – Медицинский центр «Исида-IVF», 03126, г. Киев, ул. Вацлава Гавела, 65; тел.: (050) 623-19-24. Email: *lady.natali102@ukr.net*

Максимова Виктория Витальевна – Медицинский центр «Исида-IVF», 03126, г. Киев, ул. Вацлава Гавела, 65; тел.: (097) 235-26-20. Email: *V_Maksimova@isida.ua*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алехнович Л.И. Клинико-лабораторные аспекты антифосфолипидного синдрома / Л.И. Алехнович, Ю.И. Степанова // ARS MEDICA. – 2010. – № 4 (24). – С. 23–27.
2. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – 3-е издание. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 292 с.
3. Веропотвелян П.Н. Тромбофилии и беременность / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян // Здоровье Украины. – 2011. – № 9/10 (50) – С. 30–34.
4. Курлович И.В. Особенности агрегационной функции тромбоцитов у беременных женщин с тромбоэмболическими осложнениями и варикозной болезнью / И.В. Курлович, О.Н. Харкевич, Т.Е. Зубовская и др. // ARS MEDICA. – 2010. – № 4 (24). – С. 111–116.
5. Левченко В.Г. Некоторые аспекты патогенеза преэклампсии у беременных / В.Г. Левченко, В.Н. Зорина, Л.Г. Баженова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 3. – С. 21–25.
6. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. – М., 2010. – 32 с.
7. Тромботические состояния в акушерской практике: пособие / под ред. Ю.Э. Доброхотовой, А.А. Щеголева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 128 с.
8. Современный взгляд на проблему антенатальной гибели плода / [С.В. Коротова и др.] // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2014. – № 7. – С. 65–69.
9. Хоффмейр Д.Ю. Кокрановское руководство: Беременность и роды / Д.Ю. Хоффмейр, Д.П. Нейлсон, З. Алфиревич и др. / Под общей ред. Г.Т. Сухих. Пер. с англ. – М.: Логосфера, 2010. – 440 с.
10. Chan W.C. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next «level» in the diagnosis of deep vein thrombosis / W.C. Chan, A. Lee, F.A. Spencer et al // J. Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 8. – P. 1004–1011.
11. Clark P. SPIN (Scottish Pregnancy intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage / P. Clark, I. Walker, P. Laghorne et al. // Blood. – 2010. – 115 (21). – P. 4162–4167.
12. Ducloy-Bouthors A.S. Hemostase et preeclampsie / A.S. Ducloy-Bouthors // Annales Francaises D'anesthesie Et De Reanimation. – May, 2010. – Vol. 29 (5). – P. 121–134.
13. Giasuddin A.S.M. Prevalence of anticardiolipin antibody in Bangladeshi patients with recurrent pregnancy loss / A.S.M. Giasuddin, I. Mazhar, A.M. Muhibul Hag // Bangladesh Med. Res. Council. Bull. – 2010. – 36. – P. 10–13.
14. Gris J.R. LMWH have no place in recurrent pregnancy loss: Debate –against the motion / J.R. Gris. – Thrombosis research. – 2011. – Vol. 127, Suppl. 3. – P. 110–112.
15. Guillermo R.I. The Lancet Seminar: Antiphospholipid syndrome / R.I. Guillermo, M. Crowther, W. Branch, M.A. Khamashta // The Lancet. – 2010. – Vol. 376, Issue 9751. – P. 1498–15.

Статья поступила в редакцию 19.06.2019

Особенности течения миомы матки в постменопаузальный период

М.А. Гарашова, Э.М. Алиева

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

Цель исследования: изучение клинических проявлений миомы матки в постменопаузальный период.

Материалы и методы. Обследовано 85 больных с миомой матки в постменопаузальный период. Средний возраст больных составил $58 \pm 1,0$ (47–80) года. У всех больных изучены клиничко-анамнестические проявления миомы матки, состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, уровни онкомаркера СА125.

Результаты. Установлено, что частота бессимптомной миомы матки у больных с различными опухолями половых органов в постменопаузальный период составляет 44,7% (n=38). У 47 (55,3%) больных отмечаются различные клинические проявления миомы матки. При этом у 37 (78,7%) наблюдается боль различной интенсивности, у 22 (46,8%) – кровянистые выделения, у 17 (36,2%) – дизурические явления, у 10 (21,3%) больных – кровотечение и у 10 (21,3%) – нарушения акта дефекации.

У 34 (72,3%) больных с миомой матки в постменопаузе определены проявления климактерического синдрома различной степени выраженности. При этом частота легкой степени климактерического синдрома составляет 23,4% (n=11), средней тяжести климактерического синдрома – 21,3% (n=10). Частота тяжелой степени климактерического синдрома составляет 27,7% (n=13).

Установлено, что у больных с миомой матки в постменопаузальный период отмечается достоверное увеличение показателей пролактина (Прл), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), эстрогена (E_1) и существенное снижение соотношения лютеинизирующего (ЛГ)/фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов (ЛГ/ФСГ), эстрадиола (E_2) и тестостерона ($T_{общ}$) ($P < 0,05$). Показатель онкомаркера СА125 составляет $42,7 \pm 25,5$ мМЕ/мл и колеблется в довольно широких пределах.

Заключение. Данные анализа результатов настоящего исследования продемонстрировали, что основными факторами, влияющими на рост и развитие миомы матки в постменопаузе, являются наличие гиперпролактинемии, гиперандрогении надпочечникового генеза и гиперэстрогении за счет увеличения уровня эстрогена, что приводит к дисбалансу механизмов апоптоза и пролиферации.

Ключевые слова: миома матки, постменопаузальный период, кровянистые выделения, гиперандрогения, гипоэстрогения, климактерический синдром.

Одной из доброкачественных опухолей матки является лейомиома (миома), частота которой у женщин старше 35 лет составляет 25% [6, 12]. Частота встречаемости миомы матки в зависимости от возраста имеет тенденцию к увеличению. Установлено, что у женщин 40–60 лет данный показатель был в пределах 33–40% [14].

Следует отметить, что, несмотря на многочисленные исследования относительно миомы матки, этиологические и патогенетические механизмы образования миоматозных узлов точно не установлены. Полагают, что опухоль растет как генетический аномальный клон клеток, в результате мутации которого клетки обретают способность к нерегулиру-

емому росту. Установлено, что первичная мутантная клетка передает свои свойства в результате деления последующим клеткам, что в дальнейшем определяет различный темп роста опухолевых клеток [11].

Известно, что в патогенезе миомы матки существенная роль отводится половым гормонам. Высокая активность гормонов в репродуктивный период способствует росту миоматозных узлов. В то же время относительно возникновения и развития миомы матки мнение о значении роли половых гормонов противоречиво. В последние годы в возникновении миомы матки была выдвинута роль «прогестеронового» фактора, что объясняет ключевую роль прогестерона в запуске молекулярно-генетических нарушений в тканях [13].

Предполагают, что в постменопаузальный период основную роль в патогенезе роста миомы матки играют снижение скорости апоптоза и наличие новых очагов пролиферации на фоне снижения чувствительности яичников к гонадотропной стимуляции [2]. В этот период недостаток яичниковых эстрогенов частично компенсируется повышением массы тела, что способствует возникновению гиперпластических процессов в гормонозависимых тканях [3].

Основным эстрогеном в период пери- и постменопаузы является эстрон, отличающийся низкой гормональной активностью, но способностью на молекулярном уровне усиливать экспрессию онкогенов и факторов роста. Благодаря этому, а также высокой продукции гонадотропинов, являющихся прямыми ингибиторами апоптоза и индукторами пролиферации, происходит отсутствие регресса миомы матки в постменопаузе, а порой и увеличение ее размеров [2].

Отсутствие регресса миоматозного узла в течение 2 лет постменопаузы увеличивает риск развития рака эндометрия яичников, а также саркомы матки, что обусловлено гормональной независимостью пролиферативных процессов в этих узлах [7]. В возникновении и развитии миомы матки особую роль отводят синергичному влиянию на миометрий эстрогенов, факторов роста, цитокинов, иммунореактивного инсулина [4, 8].

Следует отметить, что имеющиеся в литературе сведения об особенностях течения миомы матки в постменопаузальный период ограничены и противоречивы.

Исходя из актуальности проблемы, определена цель настоящего исследования.

Цель исследования: изучение клинических проявлений миомы матки в постменопаузальный период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 85 больных с миомой матки в постменопаузальный период. Средний возраст больных составил $58 \pm 1,0$ (47–80) года. При этом средний возраст наступления менопаузы у данной группы больных составил $50,4 \pm 0,3$ (45–55) года. Длительность менопаузы была в пределах $7,2 \pm 0,9$ (1,5–30) года.

Исключение составили больные с миомой матки, находящиеся в репродуктивном и перименопаузальном периодах.

У всех больных были изучены клиничко-анамнестические проявления миомы матки, состояние гипоталамо-гипофизар-

Таблица 1

Частота клинических проявлений миомы матки в постменопаузальный период

Клинические проявления миомы матки	Абс. число	%
Боль различной интенсивности	37	38,1
Кровянистые выделения	22	22,7
Кровотечение	10	10,3
Дизурические явления	17	17,5
Нарушение акта дефекации	10	10,3
Увеличение объема живота	1	1,0

но-яичниковой системы, определены уровни онкомаркера СА125.

С целью изучения состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у женщин с миомой матки в постменопаузальный период были определены уровни: фолликуло-стимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, соотношение ЛГ/ФСГ, пролактина (Прл), эстрадиола (Э₂), эстрона (Э₁), прогестерона (П), тестостерона (Т) и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С). Исследование уровня гормонов проводили на аппарате иммуноферментного анализа Cobas E-411 (Roche-Hitachy, Japan).

Полученные количественные и качественные данные подверглись статистической обработке методами медицинской статистики с учетом современных требований, корреляционного, дисперсионного, дискриминантного и ROC-анализов.

Для анализа полученных количественных цифровых данных применены методы вариационной статистики. Вычислены средние значения полученных выборок (M), их среднеквадратические отклонения (δ), стандартные ошибки (Se), 95% доверительные интервалы (95% ДИ), минимальные (min) и максимальные (max) значения рядов. Все вычисления проводили на электронной таблице EXCEL-2013 и SPSS-20.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования было установлено, что из 85 больных, включенных в данное исследование, у 13 (15,3%) пациенток миома матки сочеталась с раком яичников. Частота сочетания миомы матки с гиперплазией эндометрия составила 14,1% (n=12). Частота сочетания миомы матки с полипом эндометрия составила 8,2% (n=7). У больных с раком шейки матки наличие миомы матки определяли в 7,1% (n=6) случаев.

Изучение анамнеза обследуемых больных показало, что у 41 (87,2%) женщины имелась регулярная половая жизнь, из них у 40 (97,6%) в анамнезе отмечали наличие различного количества беременностей и родов, у 1 (2,4%) больной было диагностировано бесплодие эндокринного генеза.

Изучение исходов беременностей позволило выявить, что в 80% (n=32) случаев в анамнезе отмечено 2 и более родов. Исследование частоты искусственного прерывания беременности установило наличие высокой частоты абортот (79,5%). У 9 (20,5%) больных отмечено отсутствие абортов в анамнезе.

Всем пациенткам был определен индекс массы тела, который составил 29,5±0,9 (19–44) кг/м², что отражает наличие преобладания повышенной массы тела у больных с миомой матки в постменопаузе.

Изучение выраженности климактерического синдрома у больных с миомой позволило установить, что у 13 (27,7%) больных отсутствовали какие-либо клинические проявления климактерического синдрома. У 34 (72,3%) больных отмечали наличие климактерического синдрома различной степени выраженности. При этом частота легкой степени климактерического синдрома составила 23,4% (n=11), средней тяжести климактерического синдрома – 21,3% (n=10), а частота тяжелой степени составила 27,7% (n=13).

Следует отметить, что наличие миомы матки у больных с раком яичников (15,3%), с гиперпластическими процессами эндометрия (22,3%) и с раком шейки матки (7,1%) характеризовалось бессимптомным течением и было выявлено при эхографическом исследовании больных.

Таким образом, частота бессимптомной миомы матки у больных с различными опухолями половых органов в постменопаузальный период составила 44,7% (n=38).

У 47 (55,3%) пациенток отмечены различные клинические проявления миомы матки.

Результаты исследования субъективных проявлений у 47 больных с миомой матки в постменопаузальный период представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у больных с миомой матки в постменопаузальный период наблюдалась высокая частота боли различной интенсивности (38,1%), кровянистых выделений (22,7%), дизурических проявлений (17,5%), кровотечений из половых путей (10,3%), а также наличие затрудненной дефекации (10,3%).

Проведенное исследование позволило установить, что из 47 больных у 37 (78,7%) отмечено боль различной интенсивности, у 22 (46,8%) – кровянистые выделения, у 17 (36,2%) – дизурические явления, у 10 (21,3%) пациенток – кровотечение и у 10 (21,3%) женщин – нарушения дефекации.

Следует отметить, что высокая частота кровянистых выделений и кровотечений при миоме матки в постменопаузальный период обусловлена наличием сочетания миомы матки с гиперплазией эндометрия у 16 (34%) больных (из 47).

Таблица 2

Показатели гормонов у больных с миомой матки в постменопаузальный период, M±Se

Показатель гормонов	Больные с миомой матки	Женщины с неосложненным течением постменопаузального периода	P
ФСГ, мМЕ/мл	41,9±6,2 (2,82–90,8)	54,24±2,4	>0,05
ЛГ, мМЕ/мл	26,0±4,7 (3,66–62,3)	21,92±1,92	>0,05
ЛГ/ФСГ	0,62±0,02	2,49±0,03	<0,05
Прл, нг/мл	671,8±78,6 (235–1190)	116,86±3,99	<0,05
ДГЭА-С, пг/мл	121,2±22,9 (11,3–310)	1,3±0,03	<0,05
Э ₁ , нг/мл	98,9±3,3 (36,5–170,2)	9,5±0,52	<0,05
Э ₂ , пг/мл	12,8±2,1 (0,4–24,6)	40,4±2,1	<0,05
Э ₃ , пг/мл	0,1±0,002 (0,06–0,29)	-	-
П, нг/мл	0,4±0,1 (0,04–1,41)	0,54±0,09	>0,05
T _{общ} , нг/мл	0,2±0,01 (0,02–0,36)	1,81±0,005	<0,05

Результаты исследования уровня гормонов у больных с миомой матки в постменопаузе представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у больных с миомой матки в постменопаузальный период отмечается достоверное увеличение показателей Прл, ДГЭА-С, E_1 и существенное снижение соотношения ЛГ/ФСГ, E_2 и $T_{общ}$ ($P < 0,05$).

Изучение показателей уровня СА125 у больных с миомой матки в постменопаузе позволило выявить, что уровень данного онкомаркера составил $42,7 \pm 25,5$ (1,3–600) мМЕ/мл, что отражало некоторое увеличение данного показателя у этой группы больных. Наличие высоких показателей онкомаркера у больных с миомой матки, по всей вероятности, является результатом сочетания миомы матки с опухолевыми образованиями яичников.

В литературе имеются сведения о том, что у больных с миомой матки частота климактерического синдрома в 2–2,5 раза выше. Это обусловлено истощением защитно-приспособительных механизмов в результате таких факторов, как наличие в анамнезе сопутствующих заболеваний органов малого таза, большое количество абортотворений [1,10].

Исследование гормонального профиля больных с миомой матки в постменопаузальный период показало наличие

гиперпролактинемии, гиперандрогении надпочечникового генеза и гиперэстрогении за счет повышения уровня E_1 , а также уменьшение уровней Т, E_2 и соотношения ЛГ/ФСГ. Полученные данные совпадают с результатами других исследований, утверждающих, что постменопаузальный период является фактором риска, увеличивающим вероятность роста миоматозных узлов [5, 9].

Изучение диагностической значимости СА125 при миоме матки позволило установить, что повышение уровня данного онкомаркера является результатом сочетаемости миомы матки с другими опухолями половых органов.

ВЫВОДЫ

Данные анализа результатов настоящего исследования продемонстрировали, что основными факторами, влияющими на рост и развитие миомы матки в постменопаузе, являются наличие гиперпролактинемии, гиперандрогении надпочечникового генеза и гиперэстрогении за счет увеличения уровня эстрогена, что приводит к дисбалансу механизмов апоптоза и пролиферации.

Конфликт интересов отсутствует.

Особливості перебігу міоми матки у постменопаузальний період

М.А. Гарашова, Е.М. Алієва

Мета дослідження: вивчення клінічних проявів міоми матки у постменопаузальний період.

Матеріали та методи. Обстежено 85 хворих з міомою матки у постменопаузальний період. Середній вік хворих становив $58 \pm 1,0$ (47–80) року. У всіх хворих вивчені клініко-анамнестичні прояви міоми матки, стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, рівні онкомаркера СА125.

Результати. Установлено, що частота безсимптомної міоми матки у хворих з різними пухлинами статевих органів у постменопаузальний період становить 44,7% (n=38). У 47 (55,3%) хворих відзначено різні клінічні прояви міоми матки. При цьому у 37 (78,7%) спостерігається біль різної інтенсивності, у 22 (46,8%) – кров'янисті виділення, у 17 (36,2%) – дизуричні явища, у 10 (21,3%) хворих – кровотеча, у 10 (21,3%) – порушення акту дефекації.

У 34 (72,3%) хворих з міомою матки у постменопаузальний період визначені прояви клімактеричного синдрому різного ступеня вираженості. При цьому частота легкого ступеня клімактеричного синдрому становить 23,4% (n=11), середньої тяжкості клімактеричного синдрому – 21,3% (n=10). Частота важкого ступеня клімактеричного синдрому становить 27,7% (n=13).

Установлено, що у хворих з міомою матки у постменопаузальний період відзначається достовірне збільшення показників пролактину (Прл), дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-С), естрогену (E_1) і суттєве зниження співвідношення лютеїнізуючого (ЛГ)/фолікулолестимулювального (ФСГ) гормонів (ЛГ/ФСГ), естрадіолу (E_2) і тестостерону ($T_{общ}$) ($P < 0,05$). Показник онкомаркера СА125 становить $42,7 \pm 25,5$ мМО/мл і коливається у досить широких межах.

Заключення. Дані аналізу результатів цього дослідження продемонстрували, що основними факторами, які впливають на ріст і розвиток міоми матки у постменопаузі, є наявність гиперпролактинемії, гиперандрогенії наднирковозалозного генезу і гиперэстрогенії за рахунок збільшення рівня естрогену, що призводить до дисбалансу механізмів апоптозу і проліферації.

Ключові слова: міома матки, постменопаузальний період, кров'янисті виділення, гиперандрогенія, гіпоэстрогенія, клімактеричний синдром.

Clinical features of uterine fibroids in the postmenopausal period

M.A. Garashova, E.M. Aliyeva

The objective: to study the clinical manifestations of uterine fibroids in the postmenopausal period.

Materials and methods. 85 patients with uterine myoma in the postmenopausal period were examined. The average age of patients was $58 \pm 1,0$ (47–80) years. Criteria of inclusion are all patients with uterine myoma of up to 12 weeks of gestation of various localization in the postmenopausal period. In all patients, the clinical and anamnestic manifestations of uterine fibroids were studied. The state of the hypothalamic-pituitary-ovarian system, the determination of the level of the CA 125 tumor.

Results. In 47 (55,3%) patients, various clinical manifestations of uterine fibroids were noted: in 37 (78,7%) patients there was pain of varying intensity, in 22 (46,8%) of patients was bloody discharge, in 17 (36,2%) dysuric phenomena, 10 (21,3%) patients had bleeding and 10 (21,3%) patients had defecation disorders.

In 34 (72,3%) patients, the presence of menopausal syndrome of varying severity was noted. At the same time, the frequency of mild menopausal syndrome was 23,4% (n=11), moderate climacteric syndrome was 21,3% (n=10), and the frequency of severe degree was 27,7% (n=13).

In patients with uterine myoma in the postmenopausal period, there was a significant increase in Prl, DHEA-S, E_1 , and a significant decrease in the LH / FSH ratio, E_2 , and T_{tot} ($P < 0,05$). The changes in the level of the CA125 tumor marker were insignificant and did not represent diagnostic value.

Conclusion. Data analysis of the results of this study demonstrated that the main factors affecting the growth and development of uterine fibroids in postmenopause are the presence of hyperprolactinemia, hyperandrogenism of adrenal genesis and hyperestrogenia due to an increase in estrone level, which leads to an imbalance of apoptosis and proliferation mechanisms.

Key words: uterine myoma, postmenopausal period, bleeding, hyperandrogenism, hypoestrogenism, climacteric syndrome.

Сведения об авторах

Гарашова Мина Ариф гызы – Кафедра акушерства и гинекологии 1 Азербайджанского Медицинского Университета, AZ1000, г. Баку, ул. Х. Шушинский, 24; тел.: (+994) 50-215-49-01. E-mail: mail: minagarashova5@gmail.com

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-4805-7228>

Алієва Эльмира Микаил гызы – Кафедра акушерства и гинекологии 1 Азербайджанского Медицинского Университета, AZ1000, г. Баку, ул. Х. Шушинский, 24

orcid.org/0000-0001-6012-453

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кондратович Л.М. Современный взгляд на этиологию, патогенез и способы лечения миомы матки // Российский медицинский журнал, 2014. – № 5. – С. 36–40.
2. Лебедев В.А., Давыдов А.И., Пашков В.М. Спорные и не решенные вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного периода // Ж. «Трудный пациент». – 2013. – № 8–9. – С. 14–19.
3. Самойлова Т.Е. Неоперативные методы лечения миомы матки // Ж. «Лечащий врач». – 2010. – № 3. – С. 53–60.
4. Тихомиров А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. – М., 2013. – 319 с.
5. Baird D.D., Hill M.C., Schectman J.M., Hollis B.W. Vitamin D and the risk of uterine fibroids // Epidemiology. – 2013. – Vol. 24. – P. 447–453.
6. Coddington C.C., Grow D.R., Ahmed M.S., Toner J.P. Gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment did not decrease postoperative adhesion formation after abdominal myomectomy in a randomized control trial // Fertil. Steril. – 2009. – vol. 91, № 5. – P. 1909–1913.
7. Duhan N., Madaan S., Sen J. Role of the aromatase inhibitor letrozole in the management of uterine leiomyomas in premenopausal women // Eur.J.Obstet. Gynecol.Reprod Biol. – 2013. – vol. 171, № 2. – P. 329–332.
8. Henri Mater, Xavier F., Lobna Ouldamer. Therapeutic management of terine fibroib tumors: update French guidelines // Eur.J. Obstet.Gynecol. Reprod Biol. – 2012. – vol. 165. – P. 156–164.
9. Laughlin S.K., Schroeder J.C., Baird D.D. New directions in the epidemiology of uterine fibroids // Seminars in Reproductive Medicine. – 2010. – vol. 28, № 3. – P. 204–217.
10. Litta P., Conte L., De Marchi F., Saccardi C., Angioni S. Pregnancy outcome after hysteroscopic myomectomy // Gynecol.Endocrinol. – 2013. – № 5.
11. Ludwin A., Ludwin I., Pity ski K., Basta P., Basta A. Transrectal ultrasound-guided hysteroscopic myomectomy of submucosal myomas with a varying degree of myometrial penetration // J.Minim.Invasive Gynecol. – 2013. – vol. 20, № 5. – P. 672–685.
12. Sato K., Yuasa N., Fujita M., Fukushima Y. Clinical application of diffusion-weighted imaging for preoperative differentiation between uterine leiomyoma and leiomyosarcoma // Am.J. Obstet.Gynecol. – 2013. – № 21.
13. Spies J.B. Current evidence on uterine embolization for fibroids // Semin. Intervent.Radiol. – 2013. – vol. 30, № 4. – P. 340–346.
14. Zhang Y., Hua K.Q. Patient's age, myoma size, muoma location, and interval between myomectomy and pregnancy may influence the pregnancy rate and live birth rate after myomectomy // J. Laparoendosc.Adv. Surg. Tech. A. – 2014. – vol. 24, № 2. – P. 95–99.

Статья поступила в редакцию 19.06.2019

Тести біохімічних маркерів для допомоги в діагностиці передчасних пологів у жінок із непошкодженими плодовими оболонками

Національний інститут охорони здоров'я та удосконалення медичного обслуговування
(The National Institute for Health and Care Excellence – NICE)

Настанова з діагностики

Опубліковано: 4 липня 2018. – nice.org.uk/guidance/dg33. Адаптовано Л.В. Пахаренко

Дана настанова представляє погляд NICE, який був сформований після ретельного розгляду наявних доказів. Передбачається, що практикуючі фахівці та лікарі будуть повністю враховувати положення даного керівництва. Однак положення настанови не відміняють особисту відповідальність медичних фахівців за прийняття рішень щодо певних обставин конкретного пацієнта та їхнє обговорення з самим пацієнтом та/або його доглядачем або опікуном.

Керівники медичних установ та постачальники медичних послуг відповідають за застосування принципів настанови на місцевому рівні в контексті місцевих та національних пріоритетів фінансування та розвитку послуг, а також з огляду на їхні обов'язки належним чином враховувати необхідність усунення незаконної дискримінації, сприяти рівним можливостям та добрим відносинам. Ніякі положення даної настанови не повинні тлумачитись таким чином, щоб це відповідало невиконанню своїх обов'язків.

Керівники медичних установ на місцях та провайдери відповідають за безпечну діяльність сфери охорони здоров'я щодо оточуючого середовища та повинні сприяти за можливості виконанню положень «Зниження впливу при застосуванні рекомендацій NICE на оточуюче середовище».

1. Рекомендації

1.1 На сьогодні є недостатньо доказів, щоб рекомендувати рутинне застосування тест-систем Actim Partus та PartoSure для допомоги в діагностиці передчасних пологів у жінок із непошкодженими плодовими оболонками, якщо проведення трансвагінального ультразвукового вимірювання довжини шийки матки недоступне або неприйнятне.

1.2 На сьогодні є недостатньо доказів, щоб рекомендувати рутинне застосування касетної тест-системи для швидкого визначення фетального фібрoneктину (the Rapid fetal fibronectin (fFN) 10Q Cassette Kit) (використовуючи граничні значення, відмінні від показника 50 нанограм/мілілітр [нг/мл] для визначення клінічної тактики ведення) для допомоги в діагностиці передчасних пологів у жінок із непошкодженими плодовими оболонками, якщо проведення трансвагінального ультразвукового вимірювання довжини шийки матки недоступне або неприйнятне.

Рекомендації щодо проведення якісного тесту на визначення фетального фібрoneктину з фіксованим граничним значенням 50 нг/мл описані у настанові NICE щодо передчасних пологів та народження та не представлені в даному керівництві.

1.3 Необхідно провести подальші дослідження щодо точності тестів та впливу їхнього застосування на клінічні наслідки вагітності. Рекомендовано центрам, які використовують тести для допомоги в діагностиці передчасних пологів у жінок із непошкодженими плодовими оболонками, брати

участь у проведенні наукових досліджень (див. розділи 5.12–5.16). Потрібно оцінити дані щодо:

- впливу гестаційного віку на точність тестів
- впливу результатів тестів на прийняття клінічних рішень
- впливу тестів на наслідки для матері та дитини.

2. Клінічна необхідність та практичне застосування

Розгляд проблеми

2.1 Тести біохімічних маркерів (PartoSure, Actim Partus та касетний тест для швидкого визначення фетального фібрoneктину (Rapid fetal fibronectin [fFN] 10Q Cassette Kit) призначені для використання разом з іншою клінічною інформацією для оцінювання ризику передчасних пологів у жінок із клінічною передчасних пологів, у яких амніотичні оболонки непошкоджені. Ці тести можна застосовувати замість тесту на якісне визначення фетального фібрoneктину (використовуючи граничне значення 50 нанограм / мілілітр [нг/мл]) або тільки з метою клінічного оцінювання, якщо проведення трансвагінального ультразвукового вимірювання довжини шийки матки є недоступним або неприйнятним. Отримані результати тесту допоможуть клініцистам вирішити, чи потрібно жінку госпіталізувати для проведення лікування з метою відтермінування пологів та покращення перинатальних наслідків.

2.2 Застосування біохімічних тестів може привести до більш точної діагностики передчасних пологів, ніж тестів, які на даний час використовуються в клінічній практиці установами Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (National Health Service, NHS). Це може привести до покращення певних параметрів здоров'я у жінок та їхніх дітей, а також економії коштів за рахунок скорочення терміну перебування в стаціонарі, зменшення кількості непотрібних госпіталізацій та мінімізації непотрібних перенаправлень хворих між лікарнями. Застосування тестів також може сприяти більш раціональному плануванню ресурсів, ґрунтуючись на очікуваній необхідності переведення хворих між лікарнями та центрами інтенсивної неонатальної допомоги.

2.3 Метою є оцінювання клінічної та економічної ефективності застосування біохімічних тестів Actim Partus, PartoSure та кількісного визначення фетального фібрoneктину за допомогою швидкого касетного тесту (the Rapid fFN 10Q Cassette Kit) для діагностики передчасних пологів у жінок із непошкодженими амніотичними оболонками, якщо проведення трансвагінального ультразвукового вимірювання довжини шийки матки є недоступним або неприйнятним.

Передумови

Передчасні пологи

2.4 Передчасні пологи – це регулярні скорочення матки, які приводять до змін шийки матки, що настають раніше 37-го тижня вагітності. Передчасні пологи досить поширені у Великій Британії, причому 8% дітей народжуються у терміні

до 37 тижнів гестації. Однак менше 1% дітей народжуються у терміні від 22 до 28 тижнів вагітності (Королівський коледж акушерів та гінекологів, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2014).

2.5 Всесвітня організація охорони здоров'я визначає передчасні пологи як:

- надзвичайно передчасні (менше 28 тижнів вагітності)
- дуже передчасні (від 28 до 32 тижнів вагітності)
- помірні або пізні передчасні (від 32 до менш ніж 37 тижнів вагітності).

2.6 Близько 25% передчасних пологів настають внаслідок материнських факторів, таких, як прееклампсія, або факторів з боку плода – виражена затримка росту плода. Але більшість передчасних пологів настає через природні чинники. Найбільш відомі фактори ризику передчасних пологів:

- передчасні пологи в анамнезі
- двійня або інша багатоплідна вагітність
- інфекції статевих шляхів
- передчасний розрив плодових оболонок
- проблеми з маткою, шийкою матки або плацентою
- деякі хронічні стани, такі, як підвищення артеріального тиску та цукровий діабет
- паління або вживання наркотичних засобів
- недостатня або надмірна маса тіла до вагітності
- стресові ситуації.

2.7 Департамент охорони здоров'я та соціального захисту для надання високоякісних неонатальних послуг (2009) виділяє три типи відділень лікарень, які забезпечують надання неонатальної допомоги недоношеним дітям:

- Відділення спеціального догляду (рівень 1) надають спеціалізовану допомогу місцевому населенню, а також можуть надавати певні вузькоспеціалізовані послуги.
- Місцеві неонатальні відділення (рівень 2) надають неонатальну допомогу місцевому населенню, за винятком тяжко хворих дітей. Більшість дітей, народжених після 27 тижнів вагітності, зазвичай забезпечені повним доглядом, включаючи нетривалі курси інтенсивного лікування, у своїх місцевих неонатальних відділеннях.
- Неонатальні відділення інтенсивної терапії (рівень 3) розташовані поряд з відділеннями спеціалізованої акушерської допомоги та
- відділеннями лікування матері та дитини. Вони забезпечують весь спектр медичної допомоги новонародженим для місцевого населення, а також додатковий догляд за дітьми та їхніми родинами, які направляються з мережі неонатальних установ.

2.8 Клінічні експерти відзначили, що більшість дітей, народжених після 35 тижнів вагітності, будуть спостерігатись в післяпологових палатах разом зі своїми матерями.

2.9. Передчасні пологи можуть потенційно призвести до короткострокових проблем зі здоров'ям у новонародженої дитини; наприклад, проблеми з диханням та годуванням, а також підвищений ризик інфікування.

Основні проблеми:

- хронічне захворювання легенів у 36 тижнів
- внутрішньошлунковий крововилив
- некротичний ентероколіт
- ретинопатія недоношених.

2.10 Діти, які народились раніше, особливо до 28 тижнів вагітності, можуть бути інвалідами довічно. Це фізичні вади, нездатність до навчання, проблеми з поведінкою, а також проблеми із зором та слухом.

Шляхи діагностики та лікування

Клінічне оцінювання

2.11. Настанова NICE щодо передчасних пологів та народження зазначає, що жінкам з симптомами передчасних по-

логів та непошкодженими плодовими оболонками слід провести клінічне оцінювання (обстеження).

2.12 Якщо при клінічному обстеженні є підозра на передчасні пологи за терміну гестації 29 тижнів плюс 6 днів або менше, то рекомендовано лікування передчасних пологів.

2.13 Клінічні експерти відзначають, що на практиці не всі жінки з підозрою на передчасні пологи в терміні гестації 29 тижнів плюс 6 днів або менше отримують лікування. Вони заявили, що ці жінки часто проходять тільки діагностичне тестування, оскільки недостатньо ресурсів для госпіталізації та перевезення до профільного закладу всіх жінок. А також у жінок є занепокоєння щодо наслідків непотрібного лікування, і жінки, за можливості, можуть надати перевагу ухиленню від госпіталізації та перенаправленню до спеціалізованого відділення.

Вимірювання довжини шийки матки за допомогою трансвагінального ультразвукового обстеження

2.14 Якщо при клінічному обстеженні виникла підозра на передчасні пологи, а термін гестації становить 30 тижнів плюс 0 днів вагітності або більше, для оцінювання ймовірності настання пологів протягом 48 годин слід розглянути питання вимірювання довжини шийки матки за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження. Якщо довжина шийки матки становить понад 15 мм, то малоімовірно, що у жінки почнуться передчасні пологи. Якщо довжина шийки матки становить 15 мм або менше, то слід встановити діагноз передчасних пологів та запропонувати лікування.

2.15 У настанові NICE щодо передчасних пологів та народження зазначено, що ультразвукове обстеження мають проводити досвідчені медичні фахівці, які пройшли навчання та мають досвід у вимірюванні довжини шийки матки за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження. Комітет із написання настанови також зазначив, що проведення трансвагінального ультразвукового обстеження не є доступним у всіх закладах NHS, оскільки є обмеження щодо наявного обладнання та професійних навичок, і що існує необхідність в інвестиціях в технологічне забезпечення та навчання для широкого впровадження в установах NHS. Такі обмеження також підвищують ймовірність використання тестів біохімічних маркерів.

Тест на визначення фетального фібронектину

2.16 Якщо показано провести трансвагінальне ультразвукове вимірювання довжини шийки матки, але це недоступно або неприйнятно, слід розглянути можливість використання тесту на визначення фетального фібронектину, щоб визначити ймовірність пологів протягом 48 годин у жінок із терміном вагітності 30 тижнів плюс 0 днів або більше. Якщо результат тесту на фетальний фібронектин є негативним (концентрація 50 нг/мл або менше), то малоімовірно, що у жінки наявні передчасні пологи. Якщо результат тесту на фетальний фібронектин позитивний (концентрація більше ніж 50 нг/мл), то слід встановити діагноз передчасних пологів та запропонувати лікування.

Настанова NICE щодо передчасних пологів та народження зазначає, що при проведенні тесту на фетальний фібронектин мазок слід брати перед виконанням будь-якого пальцевого вагінального обстеження.

2.17 Якщо у жінки з підозрою на передчасні пологи в терміні 30 тижнів плюс 0 днів вагітності або більше немає даних щодо довжини шийки матки, визначеної при ультразвуковому дослідженні, або результату тесту на фетальний фібронектин для виключення діагнозу передчасних пологів, то слід запропонувати лікування відповідно до діагнозу передчасних пологів.

2.18 Жінки з підозрою на передчасні пологи, але з негативним результатом діагностичного тесту, що свідчить про малоїмовірність настання передчасних пологів, можуть повернутись додому або продовжувати спостереження та лікування в лікарні. Якщо жінка йде додому, то їй рекомендують повернутися до лікарні, якщо симптоми, що свідчать про передчасні пологи, зберігаються або повторюються.

2.19 Настанова NICE щодо передчасних пологів та народження зазначає, що трансвагінальне ультразвукове вимірювання довжини шийки матки та визначення фетального фібрoneктину не повинні використовуватися в комбінації для діагностики передчасних пологів.

2.20 Рекомендації Європейської асоціації перинатальної медицини (The European Association of Perinatal Medicine) щодо передчасних пологів та менеджменту пологів свідчать, що для підвищення точності діагностики передчасних пологів у жінок із симптомами можна використовувати 2 методики:

- трансвагінальне ультразвукове вимірювання довжини шийки матки
- визначення біохімічних маркерів у шийково-вагінальних виділеннях (фетальний фібрoneктин, або плацентарний α -макроглобулін-1 (placental alpha macroglobulin-1 [PAMG-1]), або протеїн-1, який зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ПЗІФР-1, insulin-like growth factor binding protein-1 [IGFBP-1]).

3. Діагностичні тести

Три тести та два компаратори увійшли до даного огляду.

Тести

Тест Actim partus

3.1 Тест Actim Partus – це імунохроматографічний тест для якісного виявлення фосфорильованого протеїну-1, який зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ПЗІФР-1), у цервікальному секреті під час вагітності. Тест має знак СЕ. Фосфорильований ПЗІФР-1 – це білок, що утворюється клітинами, які вистилають матку. Коли пологи є неминучими, невелика кількість фосфорильованого ПЗІФР-1 попадає у шийку матки.

3.2 До набору тесту Actim Partus входить стерильний тампон з поліестеру для забору зразків, пробірка з буферним розчином для екстракції та тест-смужка в захисній упаковці з фольги. Ніякі інші інструменти та витратні матеріали не потрібні. За допомогою стерильного вагінального дзеркала пробу відбирають з каналу шийки матки. Результати отримують через 5 хвилин або менше. Дві лінії свідчать про позитивний результат; одна лінія означає негативний результат, що свідчить про те, що пологи не розпочнуться протягом 7–14 днів; якщо не з'являється жодна лінія – то тест є недійсним.

3.3 Тест-смужка містить два моноклональні антитіла до ПЗІФР-1 людини. Перший тип антитіл пов'язаний з блакитними латексними частинками (мітка виявлення). Другий тип іммобілізований на мембрані-носії для перехоплення комплексу антигену та зафіксованого на латексі антитіла та і свідчить про позитивний результат. Якщо зразок містить фосфорильований ПЗІФР-1, то він зв'язується з фіксованими на латексі антитілами. Частинки зразка матеріалу потрапляють до зони смужки, де визначається результат тесту, і якщо фосфорильований ПЗІФР-1 зв'язаний з ними, то вони у свою чергу зв'язуються з антитілом. Лінія на тест-смужці з'являється, якщо концентрація фосфорильованого ПЗІФР-1 у зразку перевищує граничне значення тесту. Контрольна лінія підтверджує правильність виконання тесту.

3.4 Тест Actim Partus призначений для вагітних жінок, які мають ознаки та симптоми передчасних пологів без пошкодження амніотичних оболонок, в терміні після 22 тижнів плюс 0 днів вагітності. Тест можна застосовувати при вагі-

нальній інфекції, використанні вагінальних препаратів, наявності сперми, але наявність активної вагінальної кровотечі може призвести до помилкового позитивного результату. Тест має межу виявлення 10 нанограм/мілілітр (нг/мл) та діапазон вимірювання від 10 до 8000 нг/мл.

Тест PartoSure

3.5 Тест PartoSure – це тест для якісного визначення плацентарного α -мікроглобуліну-1 (ПAMГ-1) у вагінальних виділеннях під час вагітності. Він ґрунтується на принципі місцевої імунохроматографії і має знак СЕ. ПAMГ-1 – це білок, який виділяється децидуальною оболонкою в амніотичну порожнину під час вагітності. Він виявлений у значній концентрації в амніотичній рідині та в дуже незначній концентрації у нормальних вагінальних виділеннях. Дослідження продемонстрували наявність сильного кореляційного зв'язку між ПAMГ-1 у цервікально-вагінальних виділеннях та настанням неминучих пологів.

3.6 Тестовий набір PartoSure містить тест-смужку, вагінальний тампон і пластиковий флакон з розчинником. Ніякі інші інструменти та витратні матеріали не потрібні. Зразок може бути зібраний з або без вагінальних дзеркал. Результати доступні через 5 хвилин або менше. Дві лінії означають позитивний результат і високий ризик настання пологів протягом 7 днів; 1 лінія свідчить про негативний результат і низький ризик настання пологів протягом 7–14 днів; за відсутності ліній результат є недійсним.

3.7 Тест-смужка має реактивну зону, яка містить моноклональні анти-ПAMГ-1-антитіла, що зв'язані із золотою частинкою, яка є міткою виявлення. Зразок матеріалу «перетікає» через реактивну зону, і за наявності ПAMГ-1 він зв'язується з анти-ПAMГ-1-антитілом, утворюючи комплекс антиген-антитіло. Цей комплекс потім потрапляє в зону тест-смужки, де він іммобілізується іншим анти-ПAMГ-1-антитілом. Лінія на тест-смужці з'являється за концентрації ПAMГ-1 у зразку, яка перевищує граничне значення тесту. Незв'язані комплекси антиген-антитіло продовжують «перетікати» вздовж тест-смужки та іммобілізуються іншим антитілом, що призводить до появи внутрішньої контрольної лінії.

3.8 Тест PartoSure призначений для вагітних жінок, які мають ознаки та симптоми передчасних пологів без пошкодження амніотичних оболонок та з мінімальним розкриттям шийки матки (3 см та менше) та термін між 20 тижнями плюс 0 днів та 36 тижнями плюс 6 днів вагітності. Тест можна використовувати за наявності вагінальної інфекції, сечі, сперми, незначної кількості крові, але він не повинен застосовуватись при значних кров'янистих виділеннях. Він також може бути використаний незабаром після вагінального дослідження. Тест має межу виявлення 1 нг/мл та діапазон вимірювання від 1 до 40 000 нг/мл.

Швидкий тест для визначення фетального фібрoneктину (Rapid fetal fibronectin 10Q Cassette Kit)

3.9 Швидкий касетний тест для визначення фетального фібрoneктину (the Rapid fetal fibronectin (fFN) 10Q Cassette) має знак СЕ та призначений для опрацювання в системах PeriLynx System або the Rapid fFN 10Q System. Він розроблений для кількісного визначення фетального фібрoneктину в цервікально-вагінальному секреті для оцінювання ризику настання передчасних пологів протягом 7–14 днів. Фетальний фібрoneктин – це адгезивний глікопротеїн, який бере участь у прикріпленні плодових оболонок до децидуальної оболонки матки. Після 35 тижнів вагітності він руйнується природним шляхом та визначається у вагінальних виділеннях. Фетальний фібрoneктин, який визначено між 22 та 35 тижнями вагітності, є показником ризику передчасних пологів.

3.10 У настанові NICE щодо передчасних пологів та народження рекомендовано проводити тест на фетальний фібрoneктин для визначення ймовірності настання пологів протягом 48 годин жінкам із терміном гестації 30 тижнів плюс 0 днів або більше, якщо показано вимірювання довжини шийки матки за допомогою трансвагінального ультразвукового обстеження, яке є недоступним або неприйнятним для жінки. Настава рекомендує граничне значення 50 нг/мл використовувати для інтерпретації результату тесту. Однак клінічні експерти відзначили, що кількісний тест на фетальний фібрoneктин дозволить використовувати інші граничні значення.

3.11 Тест the Rapid fFN 10Q Cassette можна виконувати біля жінки. Крім тестового набору потрібні аналізатор, принтер, контрольний комплект Rapid fFN, QCette (пристрій контролю якості) та піпетка. Зразок беруть із заднього склепіння піхви під час огляду у дзеркала. Його культивують в аналізаторі протягом 7 хвилин і потім аналізують, що займає від 2 до 3 хвилин. Аналізатор видає показник концентрації фетального фібрoneктину в діапазоні від 0 до 500 нг/мл; величини концентрації більше ніж 500 нг/мл відображаються як «більше 500 нг/мл». В інструкції використання тесту не надано граничні значення, тому лабораторіям необхідно встановити та підтвердити свої граничні показники. Внутрішній контроль виконується автоматично при проведенні кожного тесту.

3.12 Тест the Rapid fFN 10Q Cassette призначений для вагітних жінок, які мають ознаки та симптоми ранніх передчасних пологів без пошкодження амніотичних оболонок та з мінімальним розкриттям шийки матки (менше 3 см), у терміні між 22 тижнями плюс 0 днів та 35 тижнями плюс 6 днів вагітності. Не виключено, що наявність крові, бактерій, білірубину та сперми можуть бути перешкодою для проведення аналізу. Однак негативний результат (менше ніж 10 нг/мл) за наявності крові та сперми у пробі є дійсним. Також на концентрацію фетального фібрoneктину можуть впливати наявність надривів шийки матки, спричинених сексуальною активністю, пальцевим вагінальним оглядом або ультразвуковим датчиком.

Компаратори

Фетальний фібрoneктин

3.13 Проведення тесту на визначення фетального фібрoneктину з граничним значенням 50 нг/мл рекомендовано у настанові NICE щодо передчасних пологів та народження (дивіться розділи 2.16–2.19 даного документа).

3.14 Тест на фетальний фібрoneктин проводиться як кількісна методика за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) та як якісна методика мембранним імуносорбентним методом. Наприклад:

- Імуноферментний аналіз на фетальний фібрoneктин (Fetal Fibronectin Enzyme Immunoassay); методика визначення кількісного показника з рекомендованим граничним значенням 50 нг/мл (компанія Hologic)
- Швидке визначення фетального фібрoneктину в системі TLilQ System (Rapid fFN for the TLilQ System); якісний імунохроматографічний аналіз з граничним значенням 50 нг/мл (компанія Hologic)
- Тест на швидке визначення фетального фібрoneктину (QuikCheck Fetal Fibronectin Test); тест на встановлення якісного показника з граничним значенням 50 нг/мл (компанія Hologic).

Клінічне оцінювання

3.15 Клінічне оцінювання описане у настанові NICE щодо передчасних пологів та народження і в розділах 2.11–2.13 цього документа.

4. Докази

Консультативний комітет із діагностики (розділ 6) розглянув дані про тести біомаркерів (PartoSure, Actim Partus та Rapid fetalctrone [fFN] 10Q Cassette Kit) для діагностики передчасних пологів з декількох джерел. Повна інформація про всі докази міститься у документах комітету.

Клінічна ефективність

4.1 Група із зовнішнього оцінювання (external assessment group – EAG) розглянула два систематичні огляди доказів клінічної ефективності тест-систем Actim Partus, PartoSure та кількісного визначення фетального фібрoneктину за допомогою швидкого касетного тесту (the Rapid fFN 10Q Cassette Kit); один – для оцінювання точності діагностики та один – для оцінювання клінічних наслідків.

4.2 Група із зовнішнього оцінювання внесла несистематичне оновлення своєї доповіді, щоб включити 7 нових досліджень стосовно тесту PartoSure з коментарями зацікавлених сторін до звіту про діагностичне оцінювання.

4.3 До огляду з точності діагностики були включені дослідження, які відповідали наступним умовам:

- до них увійшли жінки з ознаками та симптомами передчасних пологів, у яких не було діагностовано передчасних пологів та які мали непошкоджені амніотичні оболонки
- народжені діти були недоношеними
- двійні або інший вид багатоплідної вагітності становили 20% або менше від загальної кількості учасників
- повідомлялось про проведення принаймні одного із зазначених тестів та використовувались наступні стандарти або компаратори:
 - ✓ настання передчасних пологів протягом 48 годин після проведення тесту
 - ✓ настання передчасних пологів протягом 7 днів після проведення тесту
 - ✓ клінічне оцінювання симптомів
 - ✓ граничне значення фетального фібрoneктину на рівні 50 нанограм/мілілітр (нг/мл)
- це були проспективні та ретроспективні дослідження щодо вивчення діагностичної точності за участю жінок, які були відібрані випадково або послідовно; обидва варіанти дизайну дослідження, одно- та двоетапний ^[1], були прийнятними.

4.4 Усі дослідження, включені в огляд з вивчення діагностичної точності, оцінювали за допомогою QUADAS-2. Загалом, 20 досліджень відповідали критеріям включення до огляду з діагностичної точності.

4.5 Група із зовнішнього оцінювання також шукала дослідження, в яких повідомлялось про клінічні наслідки, але не виявила жодних. Критерії включення були обмежені контрольованими дослідженнями тільки тому, що EAG вважала, що неконтрольовані дослідження, ймовірно, схильні до упередженості.

Характеристики дослідження

4.6 З 20 досліджень щодо вивчення діагностичної точності дані для більш ніж одного із зазначених тестів були представлені у 2 дослідженнях (Hadzi-Lega et al., 2017; APOSTEL-1 2016), 16 досліджень проводили оцінювання тесту Actim Partus, 4 – PartoSure та 2 – оцінювали визначення фетального фібрoneктину з граничним значенням, відмінним від 50 нг/мл (APOSTEL-1, EUIFS, 2016). Усі 20 досліджень вивчали оцінку зазначених тестів щодо еталонного стандарту передчасних пологів, за що прийнято їхнє настання протягом

^[1] Дослідження, що проводиться одноетапно, охоплює пацієнтів, стан захворювання яких невідомий перед проведенням тесту (послідовна серія), тоді як двоетапне дослідження залучає пацієнтів з відповідним станом і пацієнтів, які не мають такого стану (дослідження випадок-контроль).

7 днів після проведення тесту, а 7 досліджень оцінювали зазначені тести відносно еталонного стандарту, за що прийнято настання передчасних пологів протягом 48 годин.

4.7 Характеристики жінок, які увійшли до дослідження, були різноманітні, і тому представлені наступні параметри були відмінними в різних дослідженнях:

- Середній вік матері становив від 25 до 31 року
- Частка багатоплідної вагітності була від 0 до 20%
- Середня кількість попередніх термінових пологів становила від 0,4 до 2,9 на особу
- Частка передчасних пологів при попередній вагітності – 0–30%
- Частка мимовільних викиднів при попередній вагітності – 4–27%
- Поширеність настання передчасних пологів протягом 7 днів від проведення тесту становила 1,7–73,3%
- Поширеність настання передчасних пологів протягом 48 годин від проведення тесту становила 2,4–58,3%
- Термін вагітності становив від 20 тижнів до 37 тижнів.

4.8 Повідомлення, чи були пологи спонтанними або виникли внаслідок медичного втручання, відрізнялись у різних дослідженнях. Тільки 11 досліджень надали детальну інформацію про пологи; у 4 дослідженнях автори зазначали, що під час оцінювання точності тесту виключили жінок, у яких пологи настали внаслідок медичних втручань до 7-го дня або до 48 годин (стандартний параметр).

Діагностична точність

Пологи протягом 7 днів: тест Actim Partus

4.9 У 16 дослідженнях, які містили дані про тест Actim Partus, частота настання пологів протягом 7 днів від проведення тесту становила 1,7–73,3%. У цих дослідженнях чутливість становила 33,3–94,7%. У трьох дослідженнях (Cooper, 2012; Danti, 2011; Riboni, 2011), у яких відзначено найнижчі показники чутливості, також вказали і на нижчу частоту настання передчасних пологів (1,7–6,7%), ніж інші наукові роботи (9,8–73,3%). Специфічність становила 50,0–93,5%.

Група із зовнішнього оцінювання не виявила жодних значних відмінностей у методиках або характеристиках учасників у трьох дослідженнях із найнижчими показниками специфічності. Спільний аналіз цих 16 досліджень встановив рівень чутливості 77% (95% довірчий інтервал [ДІ]: 68–83%), специфічності – 81% (95% ДІ: 76–85%).

4.10 Було проведено 6 досліджень стосовно вивчення одностороннього проведення як тесту Actim Partus, так і тесту на визначення фетального фібрoneктину з граничним показником 50 нг/мл. За еталонний стандарт було прийнято настання пологів протягом 7 днів з моменту виконання тестів. Чутливість до тесту Actim Partus була нижчою, ніж до тесту на визначення фетального фібрoneктину, в одному дослідженні (APOSTEL-1, 2016), більшою – у двох дослідженнях (Ting, 2017; Tripathi, 2016) та однаковою щодо двох тестів – у трьох інших (Cooper, 2012; Eroglu, 2007; Riboni, 2011).

Специфічність була вищою у 4 з 6 досліджень при використанні тесту Actim Partus, ніж при визначенні фетального фібрoneктину, та меншою – в двох інших (Cooper; Tripathi). Cooper повідомив результати точності тесту тільки для частини групи, яка використовувала тест Actim Partus (на 58 жінок менше мали результат проведення якісного тесту на фетальний фібрoneктин).

4.11 У відповідь на коментарі зацікавлених сторін до звіту про діагностичну оцінку. Група із зовнішнього оцінювання оновила методику оцінювання діагностичної точності для тесту Actim Partus та включила 18 досліджень, які були визначені компанією. Оновлене спільне значення чутливості зменшилось порівняно з показником під час первинного огляду – від 77% (95% ДІ: 68–83%) до 74,3% (95% ДІ:

64,2–82,3%), а специфічність дещо зросла – з 81% (95% ДІ: 76–85%) до 81,2% (95% ДІ: 76,2–85,4%).

Пологи протягом 7 днів: тест PartoSure

4.12 У 4 дослідженнях, що включали вивчення точності діагностики тесту PartoSure, частота настання пологів протягом 7 днів від проведення тесту становила 2,4–17,2%. Показник специфічності був подібним в усіх дослідженнях і становив 90,2–97,5%, але чутливість становила 0–100%. Werlen et al. (2015) повідомили про значення чутливості на рівні 0%, тому що тільки в 1 з 41 жінки тест був позитивний, що свідчить про хибнопозитивний результат. Спільний аналіз 4 досліджень встановив, що чутливість становить 83% (95% ДІ: 61–94%), специфічність – 95% (95% ДІ: 89–98%).

4.13 Nikolova et al. (2015) проводили оцінювання тесту на визначення фетального фібрoneктину з граничним показником 50 нг/мл та тесту PartoSure в одних і тих самих осіб (66 із загальної кількості 203 жінок). За еталонний стандарт було прийнято настання пологів протягом 7 днів, при цьому чутливість тесту PartoSure становила 80% (95% ДІ: 63,1–91,6%), а тесту на фетальний фібрoneктин – 50% (95% ДІ: 21,1–79,0%). Специфічність до тесту PartoSure становила 94,6% (95% ДІ: 90,1–97,5%), а тесту на фетальний фібрoneктин – 72,2% (95% ДІ: 58,4–83,5%).

4.14 У відповідь на коментарі зацікавлених сторін до звіту про діагностичну оцінку. Група із зовнішнього оцінювання оновила методику оцінювання діагностичної точності для тесту PartoSure та включила 9 досліджень, які були визначені компанією. Оновлене спільне значення чутливості зменшилось порівняно з показником під час первинного огляду – від 83% (95% ДІ: 61–94%) до 68,5% (95% ДІ: 51,2–81,9%), а спільний показник специфічності дещо зріс – з 95% (95% ДІ: 89–98%) до 96,6% (95% ДІ: 95,1–97,6%).

Пологи протягом 7 днів: кількісний тест на визначення фетального фібрoneктину

4.15 Було проведено 2 дослідження (APOSTEL-1, 2016; EUIFS, 2016) щодо вивчення діагностичної точності кількісного тесту на визначення фетального фібрoneктину. Частка настання вагітності протягом 7 днів з моменту виконання тесту становила від 10,5% (EUIFS) до 19,7% (APOSTEL-1). В обох дослідженнях відзначено зниження чутливості при підвищенні граничного значення та зростання специфічності при збільшенні граничного значення.

4.16 Група із зовнішнього оцінювання проаналізувала 1 неопубліковане дослідження (Ravi et al.), яке включало дані кількісного аналізу фетального фібрoneктину, разом із коментарями зацікавлених сторін у звіті про діагностичну оцінку. При цьому представлені менші значення чутливості, ніж в дослідженнях APOSTEL-1 та EUIFS, але більш високі значення специфічності. Деталі дослідження не можуть бути тут повідомлені, оскільки вони є конфіденційними.

Пологи протягом 48 годин: тест Actim Partus

4.17 Було проведено 6 досліджень, які оцінювали діагностичну точність тесту Actim Partus. Частота настання пологів протягом 48 годин після проведення тесту Actim Partus становила 5,3–58,3%. Чутливість становила 65,7–100,0%, а специфічність – 56,0–82,4%. Спільний аналіз 6 досліджень встановив чутливість на рівні 87% (95% ДІ: 74–94%), специфічність – 73% (95% ДІ: 62–82%).

Пологи протягом 48 годин: тест PartoSure

4.18 Тільки одне дослідження (Werlen et al., 2015) вивчало діагностичну точність тесту PartoSure щодо настання пологів протягом 48 годин від часу проведення тесту. Частота передчасних пологів становила 2,4%, чутливість – 0% (95%

ДІ: 0–97,5%), специфічність – 97,5% (95% ДІ: 86,8–99,9%). Показник чутливості на рівні 0% пояснюється тим, що тільки в 1 з 41 жінки тест був позитивний, що свідчить про хибнопозитивний результат.

Точність компаратора (тест на визначення фетально-го фібронектину з граничним значенням на рівні 50 нг/мл)

4.19 Група із зовнішнього оцінювання вивчала результати досліджень, в яких наведено систематизований огляд щодо оцінювання діагностичної точності даних тесту на визначення фетального фібронектину із граничним показником 50 нг/мл. Загальне оцінювання цих даних проводилось шляхом порівняння їх з результатами трьох нещодавно опублікованих систематичних оглядів щодо фетального фібронектину.

4.20 З 20 досліджень, які були включені до огляду з оцінювання діагностичної точності, 8 містили дані про точність кількісного тесту на фетальний фібронектин з граничним значенням 50 нг/мл. З них у 2 дослідженнях (APOSTEL-1, 2016; EUFS, 2016) використовували кількісний тест на фетальний фібронектин, у 3 – швидкий кількісний тест на фетальний фібронектин (QuikCheck qualitative fetal fibronectin test; Eroglu, 2007; Nikolova, 2015; Tripathi, 2016), в 1 – тест на основі ІФА (Riboni, 2011), та в інших 2 дослідженнях (Cooper, 2012; Ting, 2007) не було чітко зазначено, який тест на визначення фетального фібронектину застосовували.

4.21 У 8 дослідженнях, в яких вивчалась діагностична точність тесту на визначення фетального фібронектину з граничним значенням 50 нг/мл для 7-денного настання пологів після тестування у якості еталонного стандарту, чутливість становила 23,8–91,3%, специфічність – 62,2–99,1%. Ці результати були подібні до результатів трьох існуючих оглядів літератури.

Дані діагностичної точності для інформування економічної моделі

4.22 Група із зовнішнього оцінювання зробила висновок про наявність у спільних результатах занадто багато відмінних параметрів між дослідженнями, щоб використовувати їх для непрямих порівнянь різних тестів в економічній моделі. Було вирішено визначити пріоритетність тих досліджень, які повідомляли про результати більш ніж одного тесту в одній популяції. Отже, 2 дослідження (APOSTEL-1, 2016; Hadzi-Lega et al., 2017) були використані в якості базового варіанта економічної моделі.

Економічна ефективність

Огляд економічних даних

4.23 Група із зовнішнього оцінювання виконала систематичний пошук для виявлення досліджень, які вивчали економічну ефективність використання тестів Actim Partus, PartoSure та кількісного тесту на визначення фетального фібронектину. В одному дослідженні (Gibson et al., 2013) проводили оцінювання впливу тесту на визначення фетального фібронектину (при граничному значенні 10, 50, 200 і 500 нг/мл) на застосування кортикостероїдів антенатально. Було проведено ще 3 дослідження щодо мінімізації витрат, в яких повідомлялось про витрати та дані стосовно використання ресурсів. Але вони були опубліковані більше 10 років тому, і не було впевненості, що протоколи, які тоді застосовувались у дослідженнях, відображали теперішню клінічну практичну діяльність.

4.24 Група із зовнішнього оцінювання також визначила 6 економічних моделей. Підхід моделювання мінімізації витрат був застосований у 2 дослідженнях. Chuck and Nguyen (2015) розглянули вартість використання тесту на фетальний фібронектин у провінції Альберта (Канада) і встановили, що впровадження тесту між 2008 і 2013 роками збільшило витрати на 4 млн доларів США. І навпаки, дослідження Deshrande et al. (2013), проведене у Великій Британії, засвідчило, що застосу-

вання швидкого тесту на фетальний фібронектин (the Rapid fetal fibronectin test) дозволило зекономити кошти NHS у кількості 23,88 англійських фунтів стерлінгів на одного пацієнта порівняно з проведенням тільки клінічного обстеження.

4.25 Моделювання економічної ефективності було використано в трьох дослідженнях (Boyd et al., 2011, Mozurkewich et al., 2000, і van Vaaren et al., 2017) і в настанові NICE щодо передчасних пологів та народження. Модель, запропонована NICE, була гіпотетичною і оцінювала, наскільки специфічність та чутливість при застосуванні тестів (вимірювання довжини шийки матки при ультразвуковому обстеженні, використання тестів Actim Partus та на визначення фетального фібронектину) є такими, щоб їх використання можна було вважати економічно ефективним порівняно з тими випадками, коли ці тести не використовуються і проводиться лікування (стратегія «ні тесту, лікування всіх пацієнтів»). Було підраховано вплив точності тесту на економічну ефективність при різних термінах вагітності та встановлено його економічну неефективність при використанні до 30 тижнів гестації. Основними припущеннями в моделі, застосованій у настанові NICE, були:

- вибір стратегії діагностики не вплинув значно на стан здоров'я матері
- лікарі не відхилялися від діагностичного протоколу
- захворюваність новонароджених представлена респіраторним дистрес-синдром та внутрішньошлуночковим крововиливом
- якість життя і витрати протягом життя є однаковими як для доношених, так і для недоношених дітей.

Підхід до моделі

4.26 Група із зовнішнього оцінювання знову розробила економічну модель для оцінювання економічної ефективності застосування швидкого касетного кількісного тесту на фетальний фібронектин (the Rapid fFN 10Q Cassette Kit) з граничними значеннями, відмінними від 50 нг/мл, а також тестів Actim Partus та PartoSure порівняно з тестом на фетальний фібронектин із граничним значенням 50 нг/мл. Модель ґрунтувалась на моделі настанови NICE, але було внесено кілька оновлених параметрів для більш широкого її застосування. Базовий випадок мав перспективу NHS та персональних соціальних служб і часовий термін (100 років). Облікова ставка 3,5% застосовувалась як до витрат, так і до ефекту.

4.27 У дослідженні брали участь жінки з непошкодженими оболонками та з симптомами загрози передчасних пологів у терміні гестації між 24 та 36 тижнями вагітності. Передбачалося, що перед дослідженням жінкам було проведено клінічне обстеження, яке не могло виключити передчасні пологи.

Структура моделі

4.28 Була використана структура рішень, яка включала діагностичний етап із подальшим лікуванням та аналізом довгострокових результатів. Спочатку проводиться оцінювання передчасних пологів, а потім моделюється рішення про госпіталізацію до лікарні або виписку, а також про те, чи пропонувати призначення кортикостероїдів. Було оцінено:

- втручання (застосування тестів Actim Partus, PartoSure та кількісного тесту на фетальний фібронектин з граничними значеннями 10, 200 і 500 нг/мл)
- стратегію «ні тесту, лікування всіх пацієнтів», яка передбачає, що всі жінки, що входять до моделі, госпіталізуються до лікарні
- компаратор (фетальний фібронектин з граничним значенням 50 нг/мл).

Більш довгострокові витрати та показник «додані роки життя» з поправкою на якість (quality-adjusted life years – QALYs) були розраховані для кожного варіанта рішень.

Значення діагностичної точності, що використовуються в економічній моделі

Дослідження	Діагностичний тест (граничне значення)	Чутливість	Специфічність
Bruijn et al., 2016 (APOSTEL-1), n=350 (базовий випадок)	Фетальний фібрoneктин (10 нг/мл)	0,957	0,423
	Фетальний фібрoneктин (50 нг/мл)	0,913	0,648
	Фетальний фібрoneктин (200 нг/мл)	0,710	0,836
	Фетальний фібрoneктин (500 нг/мл)	0,420	0,957
	Actim Partus	0,783	0,893
Hadzi-Lega et al., 2017, n=57 (базовий випадок)	PartoSure	0,833	0,902
	Actim Partus	0,833	0,765
Cooper et al., 2012, n=349 (сценарій)	Actim Partus	0,333	0,741
	Фетальний фібрoneктин (50 нг/мл)	0,333	0,898
Abbott et al., 2013, n=299 (сценарій)	Фетальний фібрoneктин (10 нг/мл)	0,778	0,576
	Фетальний фібрoneктин (50 нг/мл)	0,778	0,790
	Фетальний фібрoneктин (200 нг/мл)	0,778	0,931
	Фетальний фібрoneктин (500 нг/мл)	0,556	0,972
EAG мета-аналіз, n=963 (сценарій)	Actim Partus	0,832	0,879
	Фетальний фібрoneктин (50 нг/мл)	0,683	0,872

Вхідні дані моделі

4.29 Модель містила дані з огляду літератури про діагностичну точність та погляд експертів. Оцінки діагностичної точності визначення фетального фібрoneктину та тесту Actim Partus були взяті з дослідження APOSTEL-1, яке включало пряме порівняння 2 тестів. Не було жодного дослідження з даними безпосереднього порівняння тесту PartoSure з визначенням фетального фібрoneктину, тому точність діагностики оцінювалася з використанням даних досліджень APOSTEL-1 та Hadzi-Lega et al. Аналіз сценаріїв проводився з використанням даних альтернативних джерел: Cooper et al., 2012; Abbott et al., 2013, та мета-аналізу, проведеного Групою із зовнішнього оцінювання.

Оцінки точності діагностики наведені у табл. 1.

Витрати

4.30 У моделі були використані кошти від компаній, опублікованої літератури та поточних джерел Національної служби здоров'я Великої Британії (NHS):

- тест на визначення фетального фібрoneктину: 66 англійських фунтів стерлінгів (включаючи 15 хв часу роботи акушерки)
- тест Actim Partus: 35 фунтів (включаючи 10 хв часу роботи акушерки)
- тест PartoSure: 52 фунти (включаючи 10 хв часу роботи акушерки)
- уведення кортикостероїдів матері: 5 фунтів
- уведення токолітиків (атосибан плюс обладнання для інфузії): 362 фунти
- перебування пацієнта у стаціонарі: 1325 фунтів

- переведення матері до іншої лікарні: 965 фунтів
- довгострокові витрати на лікування внутрішньощлуночкового крововиливу новонародженого: 114 648 фунтів
- витрати на лікування дистрес-синдрому новонародженого у відділенні неонатології: 5587 фунтів
- витрати у відділенні неонатології: смерть дитини до виписки: 22 834 фунти.

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям, та зниження QALY

4.31 Оцінювання якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, було проведено для дитини та взяте за базову основу. Аналіз сценарію включав оцінювання якості життя, пов'язаної зі здоров'ям матерів. Показник корисності при тяжкій персистувальній формі астми був застосований до 56% дітей з респіраторним дистрес-синдромом на підставі думки клінічних експертів.

Корисність, застосована у моделі, наведена у табл. 2.

Базові результати

4.32 В аналізі базового випадку були застосовані наступні припущення:

- До моделі були включені учасники після клінічного обстеження, яке не виключало передчасних пологів.
- Значення QALY були однаковими для жінок з хибно-позитивними результатами (які не народили протягом терміну, визначеного після проведення тесту), істинно-негативними та хибнонегативними результатами.
- Усі рішення щодо лікування ґрунтувались на результатах тесту, а клінічний підхід не брався до уваги.

Таблица 2

Значення корисності, що застосовані в економічній моделі

Показник	Пацієнт	Джерело	Корисність
Тяжка форма респіраторного дистрес-синдрому (тяжка форма астми з персистувальним перебігом використовується як аналог)	Дитина	Carroll and Downs, 2009	0,85
Внутрішньощлуночковий крововилив 3–4-го ступеня (церебральний параліч помірного ступеня використовується як аналог)	Дитина	Carroll and Downs via Bastek et al., 2012	0,76
Смерть	Дитина	Vandenbussche et al., 1999	0
Недоношена дитина, яка вижила	Дитина	Cooke 2004	0,879
Мати, у якій є дитина з несприятливими наслідками щодо здоров'я	Мати	Couto et al., 2009	0,644
Мати без дитини з несприятливими наслідками щодо здоров'я	Мати	Couto et al., 2009	0,834

- Точність діагностики була однаковою для всіх термінів гестації.
- Частка настання передчасних пологів протягом 7 днів від проведення тесту становила 3%, а всіх передчасних пологів – 12,1%.
- Призначення кортикостероїдів в антенатальний період було ефективним, лише якщо пологи настали протягом 7 днів; не було жодної користі такого призначення для дітей, які народилися після 7 днів застосування препарату.
- Переведення матері до іншої лікарні було доступним тільки жінкам, які госпіталізовані у лікарні 1-го або 2-го рівня у терміні менше ніж 28 тижнів вагітності.
- Токोलіз було призначено у всіх випадках переведення матері до іншої лікарні у терміні гестації менше ніж 28 тижнів.
- Тільки у випадках внутрішньочерепнокового крововиливу встановлено довгострокові витрати.
- У дітей, які вижили після 1 року, відзначено приблизно таку саму якість життя у довгостроковій перспективі, як і в інших недоношених дітей, що вижили.

4.33 Базові результати були надані для груп жінок, які знаходились на 33, 30-у і 26-у тижнях вагітності. Результати також були представлені відповідно до рівня неонатальної допомоги лікарні, де відбулись пологи.

4.34 Базові результати для жінок, які перебували на 30-у тижні вагітності у стаціонарі 2-го рівня, наведені у табл. 3. Більшість тестів були більш дешевими та менш ефективними, ніж тест на визначення фетального фібрoneктину з граничним показником 50 нг/мл, крім стратегії «лікування всіх пацієнтів» та тесту на визначення фетального фібрoneктину з граничним значенням 10 нг/мл. Це призвело до дуже незначного збільшення QALY та додаткових витрат. Багато тестів були більш дешевими та менш ефективними, ніж компаратор; це означає, що результати знаходяться у південно-західному квадранті площини ефективності витрат.

4.35 Інкрементальний коефіцієнт «витрати–ефективність» (ICER) для тестів, призначених для жінок у стаціонарі 2-го рівня на 26-у тижні вагітності, зменшився порівняно з базовими результатами. Таке зниження відносилось до тестів, які були більш дешевими та менш ефективними, ніж компаратор, що став менш економічно ефективним, та до тестів, які були дорожчими та більш ефективними, ніж компаратор, що став більш економічно ефективним.

4.36 Значення ICER для тестів, призначених для жінок у стаціонарі 2-го рівня на 33-у тижні вагітності, зросли порівняно з базовими результатами. Таке збільшення відносилось до тестів, які були більш дешевими та менш ефективними, ніж компаратор (що став більш економічно ефективним), та до тестів, які були дорожчими та більш ефективними, ніж компаратор (що став менш економічно ефективним).

4.37 Група із зовнішнього оцінювання оновила результати аналізів, використовуючи дані двох додаткових досліджень (Nikolova et al. та Wing et al., 2017), які були висвітлені у коментарях заці-

кавлених сторін у звіті про діагностичне оцінювання. Урахування даних про точність, отриманих в цих дослідженнях для теста PartoSure порівняно з тестом на фетальний фібрoneктин із граничним значенням 50 нг/мл, призвело до більшої втрати QALY, ніж це було виявлено у базовому випадку Групою із зовнішнього оцінювання. Однак застосування оцінок точності, отриманих Nikolova et al., привело до більшої економії витрат, а використання оцінок точності, наданих Wing et al., привело до зниження витрат.

Аналіз альтернативного сценарію

4.38 Ефект зміни припущень на точність тестів було вивчено в 2 сценаріях аналізу. Альтернативні дані діагностичної точності, надані Cooper et al. (2016), були використані для розрахунку величин ICER для тесту Actim Partus порівняно з тестом на фетальний фібрoneктин з граничним показником 50 нг/мл. За результатами даного аналізу тест Actim Partus мав перевагу щодо тесту на визначення фетального фібрoneктину (тобто тест на фетальний фібрoneктин був більш ефективним і менш дорогим). Також були отримані альтернативні дані діагностичної точності для тесту на фетальний фібрoneктин з граничним показниками 10, 200 і 500 нг/мл порівняно з показником 50 нг/мл, взятими з неопублікованого дослідження Abbott et al. Результати цього аналізу є академічними і конфіденціальними.

4.39 Аналіз сценарію з найбільшим впливом на значення ICER обмежувався часовим інтервалом проведення аналізу – до першого року після пологів. Показники ICER стали менш сприятливими при застосуванні всіх тестів і підвищилися більш ніж у 20 разів порівняно з базовим значенням.

4.40 За умови, що застосування стероїдів антенатально є частковою перевагою, якщо вони призначені більш ніж за 7 днів до народження, також відзначено великий вплив на всі значення ICER. Це привело до більш сприятливих значень ICER для тесту PartoSure, стратегії «лікування всіх пацієнтів» та використання тесту на фетальний фібрoneктин з граничним значенням 10 нг/мл. Проте така тактика призвела до менш сприятливих значень ICER для тесту Actim Partus та фетального фібрoneктину з граничними показниками 200 нг/мл та 500 нг/мл.

Аналіз чутливості

4.41 Детерміністичний аналіз чутливості проводився шляхом зміни базових параметрів на 20%. Ці аналізи засвідчили, що значення ICER були найбільш чутливими до змін якості життя, пов'язаної зі здоров'ям недоношених дітей, які вижили. Іншими параметрами, що впливають на ICER, були вартість перебування в лікарні, частка настання передчасних пологів протягом 7 днів, ефективність лікування стероїдами та базовий ризик смертності.

4.42 Група із зовнішнього оцінювання також проводила ймовірнісні аналізи чутливості та представила результати у вигляді кривих економічної ефективності затрат. Ймовірнісні ICER не були представлені.

Таблиця 3

Базові результати для жінок, які перебували на 30-у тижні вагітності у стаціонарі 2-го рівня

Тест	Загальні витрати (фунт)	Загальне значення QALY	ICER (фунт на 1 QALY) проти фетального фібрoneктину 50 нг/мл
Partosure	4,895	22.010	81,925*
Фетальний фібрoneктин 500 нг/мл	5,004	21.992	17,013*
Actim Partus	5,055	22.010	56,033*
Фетальний фібрoneктин 200 нг/мл	5,159	22.006	25,213*
Фетальний фібрoneктин 50 нг/мл	5,401	22.016	-
Фетальний фібрoneктин 10 нг/мл	5,690	22.018	140,270
Стратегія «лікування всіх пацієнтів»	6,171	22.020	186,757

* ICER представляє витрати, збережені за втрачене QALY, показник знаходиться у південно-західному квадранті площини ефективності витрат. Скорочення: QALY – додані роки життя з поправкою на якість (quality-adjusted life years); ICER – інкрементальний коефіцієнт «витрати-ефективність» (incremental cost-effectiveness ratio).

5. Обговорення комітету

Підхід до лікування

5.1 Комітет обговорив поточну практику діагностики та ведення передчасних пологів у жінок із непошкодженими плодовими оболонками. Клінічні експерти пояснили, що частота пологів до 37 тижнів вагітності у Великій Британії становила близько 8%, і, за оцінками, від 50 до 60 тисяч немовлят народжуються недоношеними щороку. Жінкам з підозрою на передчасні пологи проводять клінічне обстеження, а також зазвичай застосовують тест на визначення фетального фібронектину, щоб визначити, чи розпочалися пологи. Хоча у настанові NICE щодо передчасних пологів та народження рекомендовано проводити трансвагінальне ультразвукове дослідження як пріоритетний метод діагностики, він не є доступним скрізь. Крім того, для цього потрібні медичні фахівці з відповідною підготовкою для виконання та інтерпретації ультразвукового сканування.

Комітет зауважив, що у настанові NICE рекомендовано всім жінкам у терміні вагітності менше 30 тижнів призначити лікування лише за даними клінічного обстеження, однак практично багато з таких жінок проходять тест на визначення фетального фібронектину або інший тест. Комітет дійшов висновку, що для жінок із терміном вагітності 30 тижнів або більше найбільш відповідним компаратором був тест на визначення фетального фібронектину з граничним значенням 50 нанограм/мілілітр (нг/мл). Для жінок у терміні до 30 тижнів вагітності слід застосувати тактику «лікування всіх пацієнтів» та розглянути проведення тесту на фетальний фібронектин як відображення у сучасній практичній діяльності.

Досвід пацієнта

5.2 Комітет обговорив вплив підозри передчасних пологів на стан вагітних та їхніх партнерів. Експерти з роботи з пацієнтами пояснили, що передчасні пологи пов'язані зі значним занепокоєнням, особливо коли діагноз важко підтвердити. Наприклад, жінки, які мають хібнопозитивний результат, можуть бути без необхідності переведені до лікарні вищого рівня. Комітет зазначив, що розуміння того, чи встановлений діагноз передчасних пологів, є важливим для вагітних.

Комітет наголошує на важливості інформування про ризики та переваги, пов'язані з різними діагностичними методиками, таким чином, щоб жінки могли зрозуміти результати тестування. Необхідно пояснити ймовірність отримання хібнонегативних результатів, жінок слід запевнити, що вони можуть повернутися до лікарні, якщо відчувають, що їхні симптоми не зникли незважаючи на негативний результат тесту.

Клінічна ефективність

Діагностична точність

5.3 Комітет обговорив дослідження, які включені до огляду вивчення діагностичної точності. Було відзначено, що 16 досліджень стосувались тесту Actim Partus, 2 дослідження – тесту на визначення фетального фібронектину з граничними значеннями 10 нг/мл, 200 нг/мл та 500 нг/мл і 4 дослідження – тесту PartoSure. Було підтверджено, що 7 досліджень були подані 1 компанією після завершення звіту з вивчення діагностичної оцінки. Різниця в оцінках діагностичної точності, отриманих від додаткових досліджень, була подібна до такої, що спостерігалася у дослідженнях, оцінених Групою із зовнішнього оцінювання, і тим самим привнесла додаткову невизначеність у результатах.

5.4 Комітет відзначив, що дослідження, включені до огляду, були проведені за межами Великої Британії. Було зрозуміло, що менеджмент передчасних пологів, ймовірно, відрізняється в різних країнах і що це може вплинути на точність тесту. Група із зовнішнього оцінювання не могла вивчити ймовірний вплив даної різниці, оскільки в багатьох дослідженнях не надано детальних даних про те, як велись передчасні пологи, зокрема, чи пологи були спонтанними чи викликані за медичними показаннями.

Ця відмінність безпосередньо впливала на те, як інтерпретувались еталонні стандарти настання пологів протягом 48 годин або 7 днів після проведення тесту та на визначення істинних і хібнопозитивних результатів тесту. Комітет дійшов висновку, що через недоліки у повідомленні про результати додатково включених до звіту досліджень не вдалось визначити те, чи можна підсумувати результати для NHS.

5.5 Комітет розглянув результати мета-аналізу щодо вивчення діагностичної точності, надані Групою із зовнішнього оцінювання, і зазначив, що оцінки точності суттєво відрізняються між дослідженнями. Дослідження, включені в огляд, охопили широкий спектр жінок, і EAG висловила занепокоєння, що існує значна неоднорідність у низці важливих характеристик пацієнтів, включаючи гестаційний вік, наявність багатоплідної вагітності та факт передчасних пологів в анамнезі.

EAG пояснила, що не вважає, що спільні результати вивчення діагностичної точності є надійними, оскільки в багатьох дослідженнях не зазначено параметрів, які можуть вплинути на точність тесту, таких, як використання токолітиків, способу розродження та гестаційного віку. Тому EAG не змогла вивчити, які саме параметри впливають на відмінності в оцінках точності тесту між дослідженнями. Для того, щоб Група із зовнішнього оцінювання мала впевненість у спільних результатах вивчення діагностичної точності, буде потрібна більш детальна звітність результатів.

EAG також попереджала, що довірчі інтервали спільних оцінок навряд чи достатньо характеризують невизначеність у включених дослідженнях. Комітет дійшов висновку про значну невизначеність у спільних результатах. Він також вважав, що існує потреба у подальших надійних дослідженнях стосовно вивчення точності діагностики, які спрямовані на вирішення методологічних обмежень, встановлених EAG (див. розділ 5.14).

5.6 Комітет поставив під сумнів те, чи термін гестації може вплинути на точність тестів. Він зазначив, що EAG не змогла провести аналіз підгруп за гестаційним віком, оскільки було недостатньо даних. Клінічні експерти пояснили, що цілком ймовірно, що точність результату тесту може змінюватись залежно від гестаційного терміну, тому що причини передчасних пологів можуть бути різними у різному терміні вагітності. Хоча вважається, що біохімічні маркери, які визначаються у кожному тесті, мають зв'язок із загальним біохімічним сигналом настання передчасних пологів, їхня експресія може бути різною залежно від причини передчасних пологів. Наприклад, показник біомаркерів може бути відмінним у жінок із передчасними пологами, спричиненими плацентарною кровотечею, порівняно з передчасними пологами, які настали на тлі висхідної інфекції.

Комітет дійшов висновку, що необхідні додаткові докази щодо впливу гестаційного віку на точність результату тесту (див. розділ 5.14).

5.7 Комітет обговорив питання, яким чином будуть використовуватися результати тестування для рекомендацій у клінічній діяльності. EAG зазначила, що не знайшла жодних досліджень, які б повідомляли про вплив результату тестів на прийняття рішень, але зазначила, що її пошук був проведений лише у рамках контрольованих досліджень. Клінічні експерти пояснили, що результати тестів із біомаркерами використовуються як допомога у прийнятті рішень і не призначені для винесення остаточного рішення щодо схеми лікування жінки з симптомами передчасних пологів. Вагомість, яка надається результатам тестів з біомаркерами, на практиці змінюється залежно від наявних симптомів та історії хвороби.

Клінічні експерти також відзначили, що негативні результати часто інтерпретуються з обережністю. Вони звернули увагу на дослідження (Dutta et al., 2011), яке розглядало надмірну довірливість лікарів до результатів тестів і виявило, що 20–30% жінок з негативними результатами тесту призначено лікування кортикостероїдами, ніби у них були передчасні пологи. Комітет вважає, що незрозуміло, яким чином відмінності у точності тестування можуть призвести до відмінностей на практиці наслідків для пацієнтів.

ентів, зокрема щодо якості життя матері та дитини. Було зроблено висновок про необхідність подальших досліджень для збору цих даних (див. розділи 5.15 та 5.16).

Економічна ефективність

5.8 Комітет зауважив, що EAG вважає результати мета-аналізу ненадійними і тому припускає за краще використовувати дані досліджень, які порівнюють щонайменше 2 тести біомаркерів в одній і тій самій популяції для оцінювання їхньої відносної точності в економічній моделі. Комітет зрозумів, що такий підхід застосовано для мінімізації відхилень в оцінках точності, які можуть виникнути через відмінності у дизайні дослідження. Він зазначив, що у жодному з досліджень не проведено оцінювання всіх 3 біомаркерів в одній популяції. EAG використовувала результати діагностичної точності, отримані у 2 дослідженнях (APOSTEL-1 та Hadzi-Lega et al., 2017), у базовому аналізі, хоча згодом це було переглянуто, щоб залучити додаткові дослідження стосовно тесту PartoSure. Клінічні експерти відзначили, що дослідження навряд чи будуть репрезентативними для жінок, щоб їх застосовувати у клінічній діяльності NHS.

У дослідженні APOSTEL-1 відзначено значну кількість жінок, які були віднесені до групи високого ризику, причому 23% з них мали передчасні пологи в анамнезі. Клінічні експерти пояснили, що на практиці цей відсоток буде нижче. Також до дослідження Hadzi-Lega et al. увійшла незначна кількість жінок (n=57), і воно проводилось у Македонії, де підходи до лікування, ймовірно, мають відмінності порівняно з клінічною практикою NHS.

Комітет дійшов висновку, що жінки, які включені до моделі дослідження (APOSTEL-1 та Hadzi-Lega et al.), не репрезентують те жіноче населення, що спостерігається у клінічній практиці NHS.

5.9 Комітет усвідомлював, що оновлена модель Групи із зовнішнього оцінювання складається з рішень, які враховували б обидва показники – неонатальну допомогу у лікарні (рівні 1–3) та гестаційний вік. EAG пояснила, що випадки, в яких застосовувались всі тести, включені в модель, порівнювалися з випадками, в яких не було проведено лікування. Комітет розглянув витрати на подані роки життя з поправкою на якість (QALY), які були додані до кожного результату тесту. EAG пояснила, що через відсутність даних про клінічні результати були прийняті рівні QALY для справжніх негативних, хибнопозитивних та хибнонегативних результатів.

Експерти з роботи з пацієнтами та клінічні експерти зазначили, що цей підхід не дозволяє адекватно врахувати результати, які отримані при проведенні тесту. Хибнопозитивні результати можуть бути пов'язані зі значним занепокоєнням і можуть також призвести до непотрібного лікування, особливо тому, що модель передбачає, що клінічний підхід не впливає на інтерпретацію результатів тесту. Крім того, хоча на практиці жінки з хибнонегативними результатами, ймовірно, знову звертаються з тими самими симптомами, експерти з роботи з пацієнтами стверджують, що іноді ці результати заспокоюють жінок і вони можуть не повернутися до лікарні вчасно для отримання ефективного лікування. Це може серйозно вплинути на довгострокові наслідки для здоров'я недоношеної дитини.

Тому комітет вважає, що витрати та довгострокові наслідки для здоров'я дитини навряд чи були адекватно враховані за наявності хибнонегативних результатів тестування. Він зробив висновок: щоб охопити повний ефект тестування, майбутні моделі повинні враховувати зміни показників як чутливості, так і специфічності.

5.10 Комітет розглянув витрати, використані в економічній моделі. Він взяв до уваги коментарі зацікавлених сторін, отримані під час консультацій щодо витрат на токоліз, що використовується в моделі. EAG пояснила, що припускала, що атосибан буде використовуватись в аналізі сценаріїв у випадках переводу матері до іншої лікарні, але і було відомо, що застосування ніфедипіну є першою лінією токолітичної терапії згідно з рекомендаціями, наведеними у

настанові NICE щодо передчасних пологів та народження. Клінічні експерти стверджували, що ніфедипін був набагато дешевшим, ніж атосибан. Комітет зауважив, що ці витрати не впливали на результати базового випадку, але якщо під час аналізу сценаріїв було б використано ніфедипін, економія коштів була б нижчою.

Комітет також розглядав, чи економічна модель адекватно враховувала витрати, пов'язані з несприятливими результатами та довгостроковими наслідками для здоров'я матері та дитини. Клінічні експерти пояснили, що витрати при внутрішньошлунковому крововиливі в економічній моделі, ймовірно, є заниженими і в середньому становили 114 648 фунтів стерлінгів на дитину, і зазначили, що вони були підраховані з використанням даних про вартість лікування дитячого церебрального паралічу. Вони також пояснили, що очікують, що витрати на медичне обслуговування протягом життя будуть принаймні в 10 разів вищими, ніж у представлений моделі, особливо для немовлят, які були надзвичайно недоношеними і з більшою ймовірністю мали тяжку форму внутрішньошлункового крововиливу (ступені 3–4).

Також комітет зазначив, що модель не враховує витрати, пов'язані з некротизуючим ентероколітом, який може бути вираженим, та виключено з розрахунку кошти на неонатальний і материнський сепсис. EAG роз'яснила, що не всі витрати на довгострокові заходи охорони здоров'я можуть бути включені, оскільки не було даних про них. Комітет дійшов висновку, що ця модель, ймовірно, значно занижуватиме довгострокові витрати на передчасні пологи.

5.11 Комітет обговорив результати економічної моделі. Він нагадав про розгляд обмежень щодо клінічних даних в дослідженнях, в яких були використані біохімічні тести. До них були віднесені недостатня кількість досліджень з результатами клінічних наслідків, погана звітність досліджень, неоднорідність та відсутність безпосередніх досліджень, які порівнювали всі 3 тести (див. розділи 5.3–5.7).

Це призвело значною мірою до спрощення припущень в економічній моделі, які комітет не вважав клінічно правдоподібними. Він зазначив, що ймовірнісні значення ICER не були представлені і що спільний інкрементний аналіз, мабуть, містив помилки. Тому він розглянув наявні попарно детерміновані ICER, але зазначив, що наявність імовірнісних ICER була б кращою. Багато детермінованих ICER, визначених для тестів, порівняно з фетальним фібронектином із граничним значенням 50 нг/мл знаходились у південно-західному квадранті площини ефективності витрат. Тобто зазначені тести були більш дешевими і менш ефективними, ніж компаратор. Комітет наголосив, що втрата QALY у більшості порівнянь була відносно невеликою (-0,006). Однак через обмеження клінічних даних та впровадження моделі (див. розділи 5.8 та 5.9) не вдалося визначити величину або напрямок результатів, пов'язаних зі здоров'ям, які можуть виникнути на практиці. Також було зазначено, що прогнозована економія витрат моделі може бути не реалізована на практиці (див. розділ 5.10).

Комітет погодився, що ступінь невизначеності поточних клінічних доказів є надто високим для того, щоб він міг використовувати показник ICER для прийняття рішень. Він вважає, що обсяг будь-яких подальших змін до припущень при моделюванні буде обмежений без більш надійних клінічних даних. Комітет дійшов висновку, що без надійної діагностичної точності та даних клінічних результатів він не може рекомендувати застосування тесту Actim Partus, тесту на кількісне визначення фетального фібронектину з використанням касетного набору Rapid fFN 10Q з граничними значеннями, відмінними від 50 нг/мл, та тесту PartoSure у діяльності NHS для діагностики передчасних пологів у жінок із непошкодженими плодовими оболонками.

Погляд з наукової точки зору

5.12 Клінічні експерти пояснили, що у Великій Британії існують 2 поточних дослідження, які вивчають використання біомаркерів з метою діагностики передчасних пологів у закладах

NHS – QUIDs II та PETRA. До дослідження QUIDs II планується залучити понад 2000 жінок, воно полягає у застосуванні тестів Actim Partus, PartoSure та кількісного визначення фетального фібрoneктину. Дослідження планується завершити до вересня 2018 року. До дослідження PETRA планується залучити більше 1000 жінок, і воно полягає у використанні тесту на кількісне визначення фетального фібрoneктину. Звіт планується представити до кінця 2018 року.

Комітет вважає, що результати цих досліджень можуть надати дані про точність діагностики, які можна узагальнити для практичного використання NHS, та додаткові дані щодо результатів, про які повідомляють пацієнти. Також було зазначено, що QUIDs II надасть порівняльні дані про діагностичну точність всіх трьох тестів в одній популяції, які повинні прояснити систематичні помилки оцінювання, наведені в аналізі за допомогою непрямих порівнянь.

5.13 Комітет поцікавився, наскільки результати тесту можна залучити до клінічної практики. Компанії пояснили, що кожен тест має рекомендований протокол збору зразків, якого слід дотримуватись, хоча клінічні експерти зауважили, що неясно, наскільки суворо вони дотримуються на практиці. Група із зовнішнього оцінювання зазначила, що була вивчена відтворюваність тесту PartoSure на практиці (Werlen et al., 2015), але що еквівалентні дані не були доступні для тестів Actim Partus або кількісного визначення фетального фібрoneктину. Комітет закликав компанії проводити аналогічні дослідження, щоб продемонструвати відтворюваність тестів Actim Partus та тесту на кількісне визначення фетального фібрoneктину з використанням касетного набору Rapid fFN 10Q.

5.14 Комітет відзначив необхідність проведення подальших досліджень щодо визначення діагностичної точності для оцінювання того, чи відрізняється точність тестів Actim Partus, PartoSure та кількісного фетального фібрoneктину, визначеного за допомогою касетного приладу Rapid fFN 10Q, за гестаційним терміном (див. розділ 5.6). Дослідження також повинні бути спрямовані на збір даних, які допомагають визначити, чи були пологи спонтанними, чи використовувались медичні втручання, у тому числі токоліз, та який був спосіб розродження (див. розділ 5.5).

5.15 Комітет зазначив, що немає даних про те, як результати тестування впливають на прийняття клінічних рішень. Було вирішено, що подальші дослідження повинні бути проведені для усунення цієї невизначеності (див. розділ 5.7). Це може бути проведено у якості дослідження з урахуванням клінічних наслідків або як самостійне дослідження із залученням клінічних експертів з планом менеджменту клінічного сценарію з або без знання результату тесту на біомаркер.

5.16 Комітет зауважив, що повинні бути проведені подальші дослідження щодо впливу застосування тестів Actim Partus, PartoSure та кількісного визначення фетального фібрoneктину з використанням касетного набору Rapid fFN 10Q на материнські та неонатальні наслідки, включаючи якість життя (див. розділ 5.7). За можливості такі дослідження також повинні включати дані про використання ресурсів, пов'язаних з передчасними пологами.

6. Члени консультативного комітету з діагностики та команда проекту NICE

Консультативний комітет з діагностики

Консультативний комітет з діагностики є незалежним комітетом, який складається з 22 постійних членів та додаткових членів-спеціалістів. Нижче наведено список членів комітету, які брали участь у цій роботі.

Члени постійного комітету

Д-р Mark Kroese – Голова Комітету з діагностики
Пані Liz Adair – директор з якості, компанія Viapath Group LLP

Пан John Bagshaw – консультант з діагностики in vitro
Проф. Enitan Carrol – кафедра дитячої інфекції Ліверпульського університету (University of Liverpool)

Д-р Owen Driskell – провідний спеціаліст з лабораторної медицини, Сітка клінічних досліджень West Midlands Національного інституту досліджень в охороні здоров'я (National Institute for Health Research Clinical Research Network West Midlands)

Д-р Steve Edwards – керівник з оцінювання технологій охорони здоров'я, BMJ Evidence Center

Д-р Simon Fleming – консультант з клінічної біохімії та метаболічної медицини, Королівська лікарня Корнуолла (Royal Cornwall Hospital)

Д-р James Gray – консультант-мікробіолог, Бірмінгемська дитяча лікарня (Birmingham Children's Hospital)

Д-р Shelley Rahman Haley – консультант-кардіолог, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust

Проф. Steve Halligan – професор радіології Університетського коледжу Лондона (University College London)

Пан John Hitchman – член комітету

Пан Patrick McGinley – начальник відділу обліку витрат і послуг, Maidstone and Tunbridge Wells NHS Trust

Д-р Michael Messenger – заступник директора і науковий керівник NIHR Diagnostic Evidence Co-operative, Leeds

Пані Alexandria Moseley – член комітету

Д-р Peter Naylor – лікар загальної практики, Біррал

Д-р Dermot Neely – консультант з клінічної біохімії та метаболічної медицини, Newcastle upon Tyne NHS Trust

Д-р Nick Summerton – лікар загальної практики, Дріффілд

Проф. Matt Stevenson – професор оцінки технологій охорони здоров'я, Школа охорони здоров'я та пов'язаних з нею досліджень, Університет Шеффілда (School of Health and Related Research, University of Sheffield)

Проф. Anthony Wierzbicki – консультант з медицини метаболізму / Хімічна патологія, лікарня Сент-Томас (St Thomas Hospital)

Члени спеціалізованого комітету

Пані Ciara Curran – член спеціалізованого комітету

Д-р Ruth Gottstein – консультант-неонатолог, Манчестерський університет (Manchester University NHS Foundation Trust)

Пан Nigel Simpson – старший викладач і почесний консультант, Університет Лідса (University of Leeds)

Пані Alison Stanley – член спеціалізованого комітету

Д-р Meekai To – консультант з медицини плода та акушерства, King's College Hospital NHS Foundation Trust

Пан David Wells – операційний директор, King's College, Guy's and St Thomas' Hospitals

Команда проекту NICE

Робота над кожним проектом з діагностичного оцінювання призначається групі, що складається з технічного аналітика (який виступає у якості ведучого теми), технічного консультанта та менеджера проекту.

Jessica Maloney – ведучий теми

Rebecca Albrow – технічний консультант

Donna Barnes – менеджер проекту

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

Материалы исследования должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором оно было выполнено, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати.

На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес предприятия, номера телефонов (служебный), степень, звание, должность. Обязательно наличие контактного телефона автора/ов, с которым/и редакция может общаться по возникшим вопросам.

1. Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2 экземплярах, которые подписаны всеми авторами.

2. Каждый автор должен указать свои данные на украинском или русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный телефон или адрес электронной почты).

3. УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название

организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.

4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.

- заглавия научных статей должны быть информативными.
- в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения.
- в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг.
- в списке литературы должно быть не менее 7 ссылок. Авторы несут ответственность за точность ссылок. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.

Для регистрации статьи в наукометрических базах необходимо подготовить дополнительный список литературы на английском языке в виде отдельного файла в таком формате:

ФИО авторов. год. Название статьи. Источник. Том (если есть); номер: страницы.

Пример указан ниже.

Пример цитированной литературы в соответствии с общепринятыми правилами оформления	Пример цитированной литературы для регистрации в наукометрических базах
Astley S.J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction / S.J. Astley, S.K. Clarren // Alcohol Alcohol. – 2001. – V. 36. – P. 147–159.	Astley SJ, Clarren SK. 2001. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. Alcohol Alcohol. 36:147–159.
Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus / H.R. Viskari, M. Roivainen, A. Reunanen [et al.] // Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1328–32.	Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A et al. 2012, Jun. Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus. Diabetes Care. 35(6):1328–32.

5. К статье следует приложить 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, желательнее 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.



**ВСЕУКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ
БЕЗПЕРЕРВНОЇ
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ
ЛІКАРІВ
ТА ФАРМАЦЕВТІВ**



18–19 КВІТНЯ 2019 р. У КИЄВІ В РАМКАХ ЗАПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ
БЕЗПЕРЕРВНОГО ПРОФЕСІЙНОГО РОЗВИТКУ ФАХІВЦІВ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ВІДБУЛАСЯ ДОВГООЧІКУВАНА ПОДІЯ

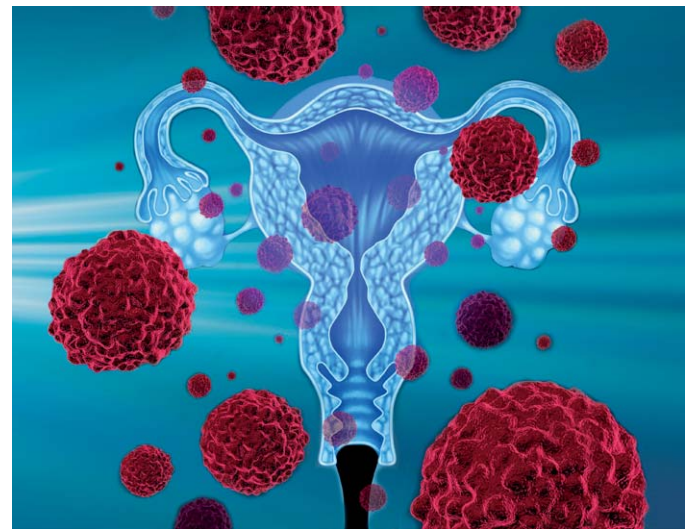
2-й МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС

«РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я: МІЖДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД В БЕЗПЕРЕРВНОМУ ПРОФЕСІЙНОМУ РОЗВИТКУ ЛІКАРІВ»

ICRN СМЕ

Захід вже вдруге став місцем зустрічі вчених і лікарів різних спеціальностей та керівників закладів охорони здоров'я. Об'єднавши провідних спеціалістів з країн Євросоюзу – Франції, Німеччини, Швеції, Мальти, Великої Британії, Ізраїлю, а також Росії та України, конгрес продемонстрував високий рівень зацікавленості з боку представників медичної науки і практики.

Більше інформації на стор. 12,
та на сайті www.asprofosvit.org



Диклоберл®

diclofenac sodium



ВАШ
ВИБІР⁶

93,9%* „Золотий” стандарт
проти запальної терапії!



- Збалансований інгібітор ЦОГ^{2**}
- Більша ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама³
- Показує однакову переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом⁴
- Не впливає на метаболізм хряща^{5**}
- Можливість індивідуального підбору дози⁶
- Наявність ін'єкційної форми, ретардних капсул та ректальних свічок⁶
- В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує менший ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП (з тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁷

*** інгібування простагландину E₂⁸**

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 спонділіт, остеоартрит, включаючи спонділоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гнеологічні 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 біліарна 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 не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі). Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Порушення функції нирок або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незортання крові, порушення гемостазу, гемолітичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV). Шемія хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.

Проктит (для форми Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг).

Спосіб застосування та дози. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невражених 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, коли добу дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну снідочку). 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 кровообігу (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незачинні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунку, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, пекучість, екзантема, ексіма, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахливі сновидіння, безсоння.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Плінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістик енд Сервісес С.р.Л., Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

¹ Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2012; Jan 28(1): 163-78.

² Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, *Pharmacology*.

³ Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment*. *Br J Rheumatol* 1998 Oct; 37(10): 1142.

⁴ Dreiser RL, Le Parc JM, Velez P and Liu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res* 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

⁵ Blot L, Marcelis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *British Journal of Pharmacology* (2000) 131, 1413-1421.

⁶ Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® 50 таблетки від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105).

⁷ Lasas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731-1738.

⁸ A Van Hessel, J Schwartz, M Dupre, I De Lepelere, A Dejoz, W Tanaka, K Wynants, A Vanlinter, J Aertout, PH Wong, DL Ebel, BJ Gertz and RJ De Schepper. J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol.* 2000; 40: 1109

** Дослідження "in-vitro".

За додатковою інформацією про препарат 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**