

ЗМІСТ 3 (48)/2021

ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

Особливості ведення жінок з ендометріозом під час вагітності І.В. Лахно	7
--	---

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Залізо та залізодефіцитні стани: сучасний погляд на проблему В.К. Кондратюк, К.О. Кондратюк	12
--	----

Банк грудного молока в Україні – реалії та перспективи О.С. Загородня, В.В. Біла, І.М. Черняк, І.І. Лазо	16
--	----

ЗАРУБІЖНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

<i>Vitex agnus-castus</i> у лікуванні циклічної масталгії: систематичний огляд і мета-аналіз Soo Liang Ooi, Stephanie Watts, Rhett McClean, Sok Cheon Pak	21
---	----

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Cervical elastography in patients with cervical insufficiency and a history of anovulatory infertility О.М. Perkhulyn, L.V. Pakharenko	34
---	----

Варіабельність серцевого ритму під час лапароскопічної гістеректомії залежно від виду анестезії С.П. Зайченко, Р.О. Ткаченко	37
---	----

Аналіз сучасних поглядів на міому матки та методи її лікування М.Л. Кузьоменська, С.Л. Чирва	41
---	----

ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

Лейоміома матки у жінок репродуктивного віку: ведення вагітності та розродження (Огляд літератури) О.В. Голяновський, К.В. Супрунюк, С.В. Фролов	48
--	----

Передчасні пологи: питання прогнозування, профілактики та ведення (Огляд літератури) Є.В. Петренко, К.Р. Струбчевська	57
--	----

ГІНЕКОЛОГІЯ

Сучасні підходи до лікування мастопатій та корекції гіперестрогенних станів у жінок фертильного віку Вл.В. Подольський, В.В. Подольський	65
---	----

Особливості гемостазу у пацієнок до та після перенесеної апоплексії яєчника О.М. Іщак	71
--	----

Порівняльна ефективність методів нехірургічної корекції початкових форм генітальних пролапсів на підставі диференційованого підходу В.В. Камінський, К.В. Чайка, Ю.В. Лавренюк, О.О. Дядик, Ю.І. Бекетова, О.П. Баришнікова	75
--	----

Алгоритм лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку з урахуванням генетичних чинників А.Г. Корнацька, М.А. Флаксемберг, О.Ю. Борисюк, Г.В. Чубей, З.І. Россоха	81
--	----

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ	86
---	----

TABLE OF CONTENTS 3 (48)/2021

DISTANCE LEARNING

- The peculiarities of the management of women with endometriosis during pregnancy
I.V. Lakhno7

TOPICAL ISSUES

- Iron and iron deficiency states: a modern view of the problem
V.K. Kondratiuk, K.O. Kondratiuk 12
- Human milk bank in Ukraine – realities and perspectives
O.C. Zahorodnia, V.V. Bila, I. Chernyak, I.I. Lazo16

FOREIGN STUDIES

- Vitex Agnus-castus for the treatment of cyclic mastalgia: a systematic review and meta-analysis
Soo Liang Ooi, Stephanie Watts, Rhett McClean, Sok Cheon Pak..... 21

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

- Cervical elastography in patients with cervical insufficiency and a history of anovulatory infertility
O.M. Perkhulyn, L.V. Pakharenko 34
- Heart rate variability in laparoscopic hysterectomy depending on different types of anesthesia
S. Zaychenko, R. Tkachenko 37
- Analysis of modern views on the uterine fibroids and methods of its treatment
L.M. Kuzomenska, S.L. Chyrva 41

LECTURES AND REVIEWS

- Uterine leiomyoma in women of reproductive age: pregnancy and childbirth management (Literature review)
O.V. Golyanovskiy, K.V. Supruniuk, S.V. Frolov 48
- Preterm labor: issues of prognosis, prevention and management (Literature review)
Ye. Petrenko, K.P. Strubchevka 57

GYNECOLOGY

- Modern approaches to the treatment of mastopathy and correction of hyperestrogenic conditions in women of fertile age
Vl.V. Podolskiy, V.V. Podolskiy 65
- Features of hemostasis before and long-term periods in patients after ovarian apoplexy
O.M. Ishak 71
- Comparative efficacy of non-surgical correction of early-onset genital prolapse based on differentiated approach
V.V. Kaminskyi, K.V. Chaika, Yu.V. Lavreniuk, O.O. Diadyk, Yu.I. Beketova, O.P. Baryshnikova 75
- Treatment algorithm for uterine leiomyoma for women of reproductive age taking into account genetic factors
A.G. Kornatska, M.A. Flakseberg, O.Y. Borysiuk, G.V. Chubei, Z.I. Rossokha 81

Особливості ведення жінок з ендометріозом під час вагітності

I. В. Лахно

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Ендометріоз є значною проблемою сучасної медицини. Поширеність ендометріозу становить 10%, його діагностують у 38% жінок з безпліддям. Протягом століття вважали, що вагітність сприяє зменшенню в обсязі та навіть зникненню вогнищ ендометріозу. Також стан «псевдовагітності» під впливом комбінованих оральних контрацептивів колись вважали ефективною лікувальною стратегією. На сьогодні відомо, що децидуалізація ендометриодних гетеротопій може не лише зумовлювати їхнє збільшення у розмірах, а й спровокувати кровотечу. Ці зміни також можуть імітувати злоякісне новоутворення яєчників (за даними ультрасонографії). Типовими ускладненнями ендометріозом є збільшення у розмірах, розрив або абсцедування.

Доведено, що жінки з ендометріозом мають підвищений відносний ризик: прееклампсії – на 19%; затримки росту плода – на 12%; передчасних пологів – на 46%; передлежання плаценти – майже втричі; передчасного відшарування нормально розташованої плаценти – на 40%; кесарева розтину – на 49%; мертвородження – на 27%; післяпологової кровотечі – на 5%; спонтанної внутрішньочеревної кровотечі – у 24,6 разу; спонтанної перфорації кишечника (загалом відомо лише 18 випадків). Установлено, що у вагітних з ендометріозом порушена інвазія позаворсинчатого трофобласта у спіральні судини матки. Проте існують дані, що ендометриодний фенотип не пов'язаний з дисфункцією плаценти та не підвищує ризику розвитку великих акушерських синдромів.

Оскільки більшість з ускладнень ендометріозу під час вагітності неможливо спрогнозувати, то й проведення будь-яких додаткових інтервенцій недоцільно. На сьогодні не існує ніяких доказів необхідності впровадження окремих протоколів ведення жінок з ендометріозом під час вагітності. Проте потрібно використовувати індивідуальний підхід у кожному окремому випадку. Наведене у статті власне клінічне спостереження нетипового випадку у жінки з дифузним аденоміозом демонструє важливість проблеми прогнозування різних ускладнень вагітності та пологів. Тим більше що клінічні спостереження дають привід для продовження вивчення цього захворювання.

Ключові слова: ендометріоз, вагітність, ускладнення.

The peculiarities of the management of women with endometriosis during pregnancy

I. V. Lakhno

Endometriosis is a significant problem in modern medicine. The prevalence of endometriosis is 10%, it occurs in 38% of women with infertility. For a century, it was believed that pregnancy contributes to the reduction in volume and even the disappearance of foci of endometriosis. Also, the state of «pseudopregnancy» under the influence of combined oral contraceptives was once considered an effective treatment strategy. To date, it is known that decidualization of endometrioid heterotopias not only contributes to their increase in size, but can also provoke bleeding. These changes can mimic ovarian cancer on ultrasonography. Typical complications of endometriosis are enlargement, rupture, or abscess formation.

It has been proven that women with endometriosis have an increased relative risk of developing: preeclampsia by 19%; fetal growth retardation by 12%; premature birth by 46%; placenta previa almost threefold; preterm placental abruption by 40%; caesarean section operations by 49%; stillbirth by 27%; postpartum hemorrhage by 5%; spontaneous intra-abdominal bleeding by 24.6 times – only two cases are known in women with endometriosis and no bleeding from the intact peritoneum is known; spontaneous bowel perforation (only 18 cases are known). It has been proven that in pregnant women with endometriosis, the invasion of the extravillous trophoblast into the spiral vessels of the uterus is impaired. However, there is evidence that the endometrioid phenotype is not associated with placental dysfunction and does not increase the risk of developing great obstetric syndromes.

Since most of the complications of endometriosis during pregnancy cannot be predicted, any additional interventions are not of use. So, to date, there is no evidence of the need to introduce separate protocols for the management of women with endometriosis during pregnancy. However, there should be an individualization of the approach in each separate case. The given atypical clinical case in a woman with diffuse adenomyosis demonstrates the importance of the problem of predicting various complications of pregnancy and childbirth. Moreover, clinical cases contribute to the continuation of the study of this disease.

Keywords: endometriosis, pregnancy, complications.

Особенности ведения женщин с эндометриозом во время беременности

И. В. Лахно

Эндометриоз является значительной проблемой современной медицины. Распространенность эндометриоза составляет 10%, его диагностируют у 38% женщин с бесплодием. На протяжении ста лет считалось, что беременность способствует уменьшению в объеме и даже исчезновению очагов эндометриоза. Также состояние «псевдобеременности» под влиянием комбинированных оральных контрацептивов когда-то считалось эффективной лечебной стратегией. На сегодня известно, что децидуализация эндометриодных гетеротопий не только способствует их увеличению в размерах, но и может провоцировать кровотечение. Эти изменения могут имитировать злокачественное новообразование яичников (по данным ультрасонографии). Типичными осложнениями эндометриоза являются увеличение в размерах, разрыв или абсцедирование.

Доказано, что женщины с эндометриозом имеют повышенный относительный риск: прееклампсии – на 19%; задержки роста плода – на 12%; преждевременных родов – на 46%; предлежания плаценты – почти втрое; преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты – на 40%; кесарева сечения – на 49%; мертворождения – на 27%; послеродового кровотечения – на 5%; спонтанного внутрибрюшного кровотечения – в 24,6 раза; спонтанной перфорации кишечника (всего известно лишь 18 случаев). Установлено, что у беременных с эндометриозом нарушена инвазия вневорсинчатого трофобласта в спиральные сосуды матки. Однако существуют данные, что эндометриодный фенотип не связан с дисфункцией плаценты и не повышает риска развития больших акушерских синдромов.

Поскольку большинство из осложнений эндометриоза во время беременности невозможно прогнозировать, то и проведение любых дополнительных интервенций нецелесообразно. На сегодня не существует никаких доказательств необходимости внедрения отдельных протоколов ведения женщин с эндометриозом во время беременности. Однако необходимо использовать индивидуальный подход в каждом отдельном случае. Приведенное в статье собственное клиническое наблюдение нетипичного случая у женщины с диффузным аденомиозом демонстрирует важность проблемы прогнозирования различных осложнений беременности и родов. Тем более что клинические наблюдения дают повод для продолжения изучения этого заболевания.

Ключевые слова: эндометриоз, беременность, осложнения.

Ендометріоз – це захворювання, за якого відзначається наявність тканини, подібної до ендометрія, у нетиповому місці. Це спричинює хронічну запальну реакцію [12]. Ендометріоз є значною проблемою сучасної медицини. Поширеність ендометріозу становить 10%, його виявляють у 38% жінок з безпліддям. Оскільки ендометріоз є естрогензалежним станом, то його перебіг пов'язаний з функцією яєчників.

Колись вважали, що вагітність чинить позитивний вплив на ендометріодні гетеротопії, зменшуючи їхні кількість і обсяг. Уперше можливість існування ендометріозу під час вагітності була описана незалежними авторами – Olshausen (1904 р.) і Amos (1905 р.) [1, 14]. На початку 20-х років минулого століття була встановлена можлива регресія ендометріом на тлі вагітності або лактації [11]. Початок використання комбінованих оральних контрацептивів задля запобігання небажаній вагітності або регуляції менструальної функції наприкінці 50-х років ХХ століття дозволив визначити можливість наявності терапевтичного ефекту прогестинів. Тому стан «псевдовагітності», спричинений призначенням препаратів прогестерону, був визнаний як перспективна терапевтична стратегія [6]. Невелика кількість спостережень ендометріозу до настання менархе і регресія симптомів у період менопаузи – це серйозний аргумент на підтримку користі вагітності для жінок з ендометріозом [10].

Необхідність використання додаткових заходів щодо настання вагітності у комплексі передконцепційної підготовки та забезпечення сприятливих наслідків залишаються остаточно невирішеними питаннями. Також слід розглянути наявність або відсутність реального позитивного впливу вагітності на перебіг ендометріозу. За період з 1966 до 2017 року знайдено лише 5 невеликих обсерваційних досліджень [3].

Перебіг ендометріозу дуже варіабельний. Проте не існує даних про зменшення обсягу або зниження кількості ендометріодних гетеротопій під час вагітності. Навпаки, ріст та структурні зміни вогнищ ендометріозу пов'язані з децидуалізацією [12]. Децидуалізація ендометріом або ендометріодних гетеротопій не лише може призводити до збільшення у розмірах, а й провокувати кровотечу. Це також може імітувати злоякісне новоутворення яєчників. Відносний ризик (ВР) раку яєчників на тлі ендометріозу становить приблизно 1,3. Типовими ускладненнями ендометріом є збільшення у розмірах, розрив або абсцедування [13].

Отже, пацієнок з ендометріозом, які прагнуть завагітніти, слід попередити, що вагітність не має відношення до лікувальної стратегії при цьому захворюванні.

Доведено, що у жінок з ендометріозом спостерігається підвищений ризик розвитку фізичних, психосоціальних, соціальних, сексуальних розладів і акушерських ускладнень [10]. Проте патогенез ускладнень вагітності та пологів потребує подальшого вивчення. Аналіз існуючих досліджень дозволив встановити, що ендометріоз підвищує ВР:

- прееклампсії (ВР=1,19; 95% довірчий інтервал (ДІ): 1,08–1,31);
- затримки росту плода (ВР=1,12; 92% ДІ: 0,94–1,33);
- передчасних пологів (ВР=1,46; 95% ДІ: 1,26–1,69);
- передлежання плаценти (ВР=2,99; 95% ДІ: 2,54–3,53);
- передчасного відшарування нормально розташованої плаценти (ВР=1,40; 95% ДІ: 1,12–1,76);
- кесарева розтину (ВР=1,49; 95% ДІ: 1,35–1,65);
- мертвородження (ВР=1,27; 95% ДІ: 1,07–1,51);

- післяпологової кровотечі (ВР=1,05; 95% ДІ: 0,93–1,19);
- спонтанної внутрішньочеревної кровотечі (ВР=24,6; 95% ДІ: 1,15–528) – відомо лише два випадки у жінок з ендометріозом і не описано жодного випадку кровотечі з інтактною очеревини;
- спонтанної перфорації кишечника (загалом відомо лише 18 випадків) [9].

Ключовим моментом, який забезпечує нормальний перебіг вагітності, є адекватна інвазія позаворсинчастого трофобласта у спіральні судини матки. Це забезпечує формування зони зниженої судинної резистентності у басейні маткових артерій. У пацієнок з ендометріозом встановлено потовщення внутрішнього шару міометрія, що порушує процес дисморфозу судин матки [8]. Тому зрозумілим є зростання ВР прееклампсії або затримки росту плода на тлі ендометріозу.

Проте існують інші дані. Вагітні з ендометріозом яєчників або глибоким інфільтративним ендометріозом не мають підвищеного ризику виникнення синдрому затримки росту плода. При цьому, за даними дослідження, у цих жінок були відсутні біохімічні або біофізичні маркери порушеної плацентації (концентрація РАРР-А, показник пульсаційного індексу у маткових артеріях). Підрахунок ВР синдрому затримки росту плода продемонстрував його зростання у пацієнок з поверхневими (!), а не глибокими формами захворювання (ВР=1,489; 95% ДІ: 0,366–6,067; $p=0,578$) [17]. Отже, не існує зв'язку між ендометріодним фенотипом і дисфункцією плаценти, а ендометріоз не завжди призводить до розвитку великих акушерських синдромів.

Оскільки ендометріоз є причиною безплідності, то актуальним стає пошук оптимального варіанта вирішення цієї проблеми. На сьогодні невідомо, який основний механізм зниження рівня сприятливих наслідків програми екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Це може бути зниження якості ооцитів або рецептивності ендометрія. Доведено, що використання контролю якості криоконсервованих ембріонів дозволяє запобігти можливому негативному впливу ендометріозу на наслідки вагітності [2].

Ефективність допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) і наслідки вагітності однакові при попередньому хірургічному лікуванні ендометріом яєчників або консервативно-очікувальній тактиці. Проте кількість отриманих ооцитів після хірургічного лікування була меншою [15]. Мета хірургічного лікування і втручання у жінок з ендометріозом та безпліддям – настання вагітності. Після цистектомії частота спонтанної вагітності становила 42,1%. У 62,5% жінок було успішно використано ДРТ, а 10,0% пацієнок завагітніли на тлі індукції овуляції. У 47,4% обстежених відбулися фізіологічні пологи. Проте 2,6% вагітностей завершилися викиднем [5]. Проведення цистектомії шляхом біполярної абляції ендометріому потребує попереднього визначення рівня антимюллерова гормону, що є підставою для прогнозування настання вагітності [19].

Установлено, що ендометріом не збільшують ризику виникнення синдрому затримки росту плода, а застосування ЕКЗ демонструвало тенденцію до його зростання. Незалежними факторами ризику передчасних пологів було використання ДРТ, індекс маси тіла >30 кг/м², хірургічне лікування з приводу глибокого інфільтративного ендометріозу з ураженням сечового міхура і прямої кишки. Підвищений ризик передлежання плаценти встановлений у пацієнок, які завагітніли за допомогою ДРТ, а також при ендометріозі 3–4-го ступеня [17].

Також у декількох дослідженнях вивчали засоби профілактики рецидивування ендометріозу після операції. У жінок після оперативного лікування ендометріом яєчників використання внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом і аналогів релізинг-гормонів найбільш ефективно зменшувало симптоми більового синдрому та забезпечувало профілактику рецидивів. Ця комбінація була оптимальною для пацієнок, які не планують вагітності найближчим часом [21]. ВР рецидивів на тлі гормональної супресії після операції становив 0,41, 95% ДІ: 0,26–0,65 [22].

Викликає певний інтерес можливість консервативного лікування ендометріом яєчників. Застосування норетиндрону ацетату або дієногесту приводило до зменшення у розмірах кіст яєчників, а також зниження вираженості клінічних симптомів. Дієногест значно переважав в ефективності лікування протягом 6 або 12 міс. Також він забезпечував кращий контроль менструального циклу, не впливав на масу тіла і зумовлював більш сприятливе відношення пацієнок до лікування [4].

Кількість досліджень ефективності лікування ендометріозу дидрогестероном та їхня якість є низькими. Порівняно з гестриноном дидрогестерон полегшував дисменорею та підвищував рівень настання вагітності. Він також знижував ризик рецидивування ендометріозу порівняно з аналогами гонадотропін-релізинг-гормонів, але підвищував рівень трансаміназ. На сьогодні ще недостатньо даних для зіставлення ефективності дидрогестерону з левупролідом ацетатом, летрозолом або засобами китайської медицини [16].

Нещодавно було встановлено, що наявність ендометріозу зумовлює виникнення тромбоемболій у вагітних. Ендометріоз і звичне невиношування є факторами ризику виникнення венозних тромбоемболій під час вагітності. Відомо, що невиношування може бути пов'язане з вродженою або набутою тромбофілією. А механізм розвитку гіперкоагуляції на тлі ендометріозу потребує подальшого вивчення. Відношення шансів тромбоемболій для жінок з ендометріозом становило 2,70 (95% ДІ: 1,21–6,00), а для пацієнок зі звичним невиношуванням – 6,13 (95% ДІ: 2,48–15,16). Даний контингент потребує ретельного моніторингу системи гемостазу під час вагітності, пологів та у період пуерперію [18].

Оскільки більшість з ускладнень ендометріозу під час вагітності неможливо прогнозувати, то й проведення будь-яких додаткових інтервенцій недоцільно. Отже, на сьогодні не існує ніяких доказів необхідності впровадження окремих протоколів ведення жінок з ендометріозом під час вагітності [20]. Проте потрібно використовувати індивідуальний підхід у кожному окремому випадку.

Наведене нижче власне клінічне спостереження нетипового випадку у жінки з дифузним аденоміозом демонструє важливість проблеми [7].

Пацієнтка, 25 років, звернулася зі скаргами на затримку менструації на 10 днів. З анамнезу відомо, що протягом 5 років перебувала під наглядом акушера-гінеколога у зв'язку з аденоміозом. Неодноразово отримувала препарати дієногесту, а також протягом 2 років використовувала внутрішньоматкову систему, що вивільнює левоноргестрел. За останні півроку контрацепцію не використовувала. При проведенні УЗД було встановлено наявність вагітності малого терміну, дифузного аденоміозу 3-го ступеня. Під час бімануального дослідження привертало на себе увагу розміри матки – як до 13–14 тиж вагітності.

У ході подальшого спостереження дані біохімічного та ультразвукових скринінгів без особливостей. При ульт-

развуковій цервікометрії у 16 тиж довжина вагінальної частини шийки матки – 34 мм. З урахуванням основної патології, високого ризику невиношування і прееклампсії отримувала дидрогестерон до 16 тиж вагітності, низькі дози ацетилсаліцилової кислоти – до 36 тиж вагітності. У III триместрі було виявлено наявність анемії легкого ступеня, у зв'язку з чим вживала залізовмісні препарати. Ознак дисфункції плаценти, синдрому затримки росту плода при проведенні ультрасонографії у 32 тиж вагітності виявлено не було. При доплерометрії у 26 тиж показники кровотоку у матково-плацентарному і плодово-пуповинному контурах гемодинаміки були у межах норми. При доношеній вагітності у 38 тиж встановлено наявність макросомії, відзначено задовільний стан плода.

Вступила у спонтанні пологи на 40-у тижні гестації. Перебіг пологового акту ускладнився клінічно вузьким тазом. У зв'язку з цим була проведена лапаротомія, кесарів розтин. Привертало увагу значне потовщення стінки матки у ділянці нижнього сегмента – до 3,5 см. З огляду на складність при вилученні, був проведений якірний розріз на матці. За ніжку витягнутий живий доношений хлопчик з масою тіла 4250 г, довжиною 59 см у стані за шкалою Апгар 7–8 балів.

Перебіг операції ускладнився гіпотонією матки. Незважаючи на додаткове уведення карбетоцину, деваскуляризацію і балонну тампонаду, тонус матки не відновлювався. У зв'язку з цим була проведена екстирпація матки. Під час огляду макропрепарату спостерігали збільшення розмірів матки – як до 24 тиж вагітності, потовщення стінок – до 3,5–4 см, дифузні вклучення із залозистим вмістом з проростанням під серозний шар матки. Перебіг післяопераційного періоду – без особливостей. Виписана додому з новонародженим на 7-у добу.

Даний випадок є незвичайним, оскільки за наявності дифузних змін міометрія вагітність настала спонтанно і не супроводжувалася дисфункцією плаценти. Останнє було можливим завдяки дисморфозу спіральних артерій в матково-плацентарні судини, що підтверджено даними РАРР-А і нормальними значеннями доплерометричних показників кровотоку у матковій артерії.

Народження макросомів є абсолютною нехарактерним для внутрішньої форми ендометріозу. Особливий інтерес представляє факт повного розкриття шийки матки у жінки з дифузними структурними змінами міометрія. Це ставить під сумнів концепцію «контракції–ретракції–дистракції». З огляду на наявність клінічно вузького таза, можливий тиск з боку плодово-амніотичного комплексу за типом «гідралічного клина», який би брав активну участь у процесі розкриття шийки матки, також слід відкинути.

Найбільш вірогідною була участь гемодинамічних процесів міометрія у деформаційній реконструкції шийки матки згідно з «дискретно-хвильовою теорією» пологів Г.А. Савицького. Відповідно до цієї теорії, основну роль у виникненні маткового скорочення відіграє ефект розтягування міоцитів об'ємом крові, депонованим з матково-плацентарного контуру гемодинаміки. Нормальне функціонування судинної мережі міометрія було «привідником» для гемодинамічного імпульсу, що забезпечило процес розкриття шийки матки.

Аденоміоз – давно і досить добре відома патологія, яка може бути моделлю для прогнозування різних ускладнень вагітності та пологів. Тим більше що клінічні спостереження дають привід для продовження вивчення цього захворювання.

Відомості про автора

Лакно Ігор Вікторович – Кафедра акушерства та гінекології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4. *E-mail: igorlakhno71@gmail.com*

Information about the author

Lakhno Igor V. – Department of Obstetrics and Gynecology V. N. Karazin Kharkiv National University, 61022, Kharkiv, 4 Maidan Svobody. *E-mail: igorlakhno71@gmail.com*

Сведения об авторе

Лакно Игорь Викторович – Кафедра акушерства и гинекологии Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, 61022, г. Харьков, площадь Свободы, 4. *E-mail: igorlakhno71@gmail.com*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Amos. Demonstration: Decidua in Adenomyom und Bauchdeckentumor. Verhandlungen der Gesellschaft für Geburtsh. u. Gyn. zu Berlin. Z Geburtsh Gynäkol. 1905;54:171.
- Bishop L. A., Gunn J., Jahandideh S., et al. Endometriosis does not impact live-birth rates in frozen embryo transfers of euploid blastocysts Fertil Steril. 2021;115(2):416-22. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.07.050
- Breintoft K., Pinnerup R., Henriksen T. B., et al. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Clin. Med. 2021; 10: 667. <https://doi.org/10.3390/jcm10040667>
- Del Forno S., Mabrouk M., Arena A., et al. Dienogest or Norethindrone acetate for the treatment of ovarian endometriomas: Can we avoid surgery? Comparative Study Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;238:120-4. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.04.010
- Farella M., Chanavaz-Lacheray I., Ver-spick E., et al. Pregnancy outcomes in women with history of surgery for endometriosis Fertil Steril. 2020;113(5):996-1004. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.037
- Kistner RW. Conservative management of endometriosis. J Lancet. 1959;79: 179-83.
- Lakhno I.V., Uzel K. Spontaneous pregnancy, macrosomia and cephalopelvic disproportion in diffuse adenomyosis: a case report. Arch Balk Med Union. 2021;56(1):106-09. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2021.56.1.14>
- Lazzarin N., Exacoustos C., Vaquero E., et al. Uterine junctional zone at three-dimensional transvaginal ultrasonography in patients with recurrent miscarriage: a new diagnostic tool? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014; 174: 128-32.
- Leeners B., Damaso F., Ochsenbein-Köble N., Farquhar C. The effect of pregnancy on endometriosis—facts or fiction? Human Reproduction Update. 2018; 24 (3): 290-99. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy004>
- Maggiore U. L. R., Ferrero S., Mangili G., et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. Human Reproduction Update. 2016;22(1):70-103. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv045>
- Meigs J.V. Endometrial hematomas of the ovary. Boston M S J. 1922; 187:1.
- Namazi M., Moghadam Z. B., Zareiyani A., Jafarabadi M. Impact of endometriosis on reproductive health: an integrative review J Obstet Gynaecol. 2021;1;1-20. DOI: 10.1080/01443615.2020.1862772
- Navarro R., Poder L., Sun D., Jha P. Endometriosis in pregnancy. Review Abdom Radiol (NY). 2020;45(6):1741-53. DOI: 10.1007/s00261-020-02486-7
- Olshausen. Demonstration: Bauchdeckentumor. Verhandlung der Gesellschaft für Geburtsh. u. Gyn. zu Berlin. Z Geburtsh Gynäkol. 1904;53:343.
- Pais A. S., Flagothier C., Tebache L., et al. Impact of Surgical Management of Endometrioma on AMH Levels and Pregnancy Rates: A Review of Recent Literature Review. J Clin Med. 2021 Jan 22;10(3):414. DOI: 10.3390/jcm10030414
- Peng Ch., Huang Y., Zhou Y. Dydrogesterone in the treatment of endometriosis: evidence mapping and meta-analysis Arch Gynecol Obstet. 2021 Jan 4. DOI: 10.1007/s00404-020-05900-z. Online ahead of print.
- Scala C., Maggiore U. L. R., Fabio Barra, et al. Impact of Endometriomas and Deep Infiltrating Endometriosis on Pregnancy Outcomes and on First and Second Trimester Markers of Impaired Placentation Medicina (Kaunas). 2019; 55(9):550. DOI: 10.3390/medicina55090550
- Sugiura-Ogasawara M., Ebara T., Matsuki T., et al. Endometriosis and Recurrent Pregnancy Loss as New Risk Factors for Venous Thromboembolism during Pregnancy and Post-Partum: The JECs Birth Cohort Thromb Haemost. 2019;119(4):606-17. DOI: 10.1055/s-0039-1677733
- Supermaniam S., Thy W. L. Laparoscopic cystectomy in treating women with endometrioma and pregnancy outcome - a case series Med J Malaysia. 2021;76(1):29-34.
- Wu C. Q., Albert A., Alfaraj S., et al. Live Birth Rate after Surgical and Expectant Management of Endometriomas after In Vitro Fertilization: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Critical Appraisal of Current Guidelines and Previous Meta-Analyses Meta-Analysis J Minim Invasive Gynecol. 2019;26(2):299-311.e3. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.08.029
- Zakhari A., Delpero E., McKeown S., et al. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis Hum Reprod Update. 2021;27(1):96-107. DOI: 10.1093/humupd/dmaa033
- Zhu Sh., Wu Yu, Gu Zh., et al. Preventive therapeutic options for postoperative recurrence of ovarian endometrioma: gonadotropin-releasing hormone agonist with or without levonorgestrel intrauterine system insertion Arch Gynecol Obstet. 2021;303(2):533-39. DOI: 10.1007/s00404-020-05843-5.

Статья надійшла до редакції 26.04.2021

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(одна або декілька правильних відповідей)

1. Яке ускладнення вагітності не характерне для ендометріозу?

- Затримка росту плода
- Передлежання плаценти
- Полігідрамніон
- Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти.

2. Які ускладнення ендометріом спостерігаються під час вагітності?

- Збільшення у розмірах
- Розрив
- Нагноєння (абсцедування)
- Усе перераховане.

3. Які існують патогенетичні ланки ускладнень вагітності на тлі ендометріозу?

- Хронічне запалення
- Зниження рецептивності до прогестерону
- Порушення скоротливої активності матки
- Усе перераховане.

4. До чого призводить децидуалізація ендометріом?

- Псевдомалігнізації (за даними УЗД)
- Появи асцити та гідроперикарду
- Зменшення у розмірах
- Стійкого больового синдрому.

5. З чим пов'язують порушення дисморфозу спіральних судин у жінок з ендометріозом?

- Зниженням рівня ангіопоединів
- Хронічним запаленням
- Потовщенням м'язового шару матки
- Усім перерахованим.

6. До чого може призводити децидуоз вогнищ ендометріозу на очеревині?

- Зменшення у розмірах і зникнення
- Кровотечі
- Малігнізації
- Поширення по поверхні очеревини.

7. Що зумовлює попереднє до застосування ДРТ хірургічне лікування ендометріом яєчників?

- Невиношування вагітності

- Зменшення кількості отриманих під час пункції ооцитів
- Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти
- Усе перераховане.

8. Який з прогестинів справляє найкращий ефект у лікуванні ендометріозу?

- Дієногест
- Левоноргестрел
- Ципротерону ацетат
- Дезогестрел.

9. Які засоби найбільш ефективні у профілактиці рецидивування ендометріозу після операції?

- Комбіновані оральні контрацептиви
- Депо медроксипрогестерону ацетат
- Внутрішньоматкова система з левоноргестрелом та аналоги рилізінг-гормонів
- Гестринон.

10. Як впливає наявність ендометріозу на систему коагуляції під час вагітності?

- Не чинить жодного впливу
- Підвищує ризик тромбоемболічних ускладнень
- Підвищує активність фібринолізу
- Зумовлює появу вовчакового антикоагулянта.

11. Які заходи слід проводити для визначення ризику виникнення прееклампсії під час вагітності у жінок з ендометріозом?

- Амніоцентез
- Вивчення біохімічних (РАРР-А і β -ХГЛ) і біофізичних (доплерометрія кровотоку у матковій артерії) показників наприкінці I триместра
- Визначення рівнів С-реактивного білка і прокальцитоніну у відповідні терміни
- Усе перераховане.

12. Який основний фактор, згідно з теорією проф. Г.А. Савицького, сприяє розкриттю шийки матки?

- Механічні процеси за типом «гідралічного клина»
- Механізм «контракції–ретракції–дистракції»
- Гемодинамічні процеси у міометрії
- Сила гравітації.

Журнал сертифікований для проведення безперервного професійного післядипломного навчання лікарів

Відповіді на питання слід надсилати до редакції поштою або на електронну адресу.

Ел. адреса: alexandra@professional-event.com

Поштова адреса: 03039, м. Київ, а / с 4.

Необхідний мінімум - 86% правильних відповідей.

Лікарям, які надіслали 86% і більше правильних відповідей, будуть вислані сертифікати Національної університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Залізо та залізодефіцитні стани: сучасний погляд на проблему

В.К. Кондратюк¹, К.О. Кондратюк²

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (раніше – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика), м. Київ

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Вивчення механізмів регуляції метаболізму заліза, фізіологічної та патологічної ролі цього мікроелементу в організмі людини є актуальним, науково та практично значущим, особливо на тлі пандемії COVID-19. Наявні дані про зниження рівнів гемоглобіну та заліза у сироватці крові пацієнтів з коронавірусною інфекцією дають змогу стверджувати, що ця інфекція асоціюється з формуванням недостатності заліза.

За даними численних наукових досліджень встановлено негативний вплив перевантаження залізом та збільшення ризику реплікації внутрішньоклітинних патогенів у результаті необґрунтованої екзогенної дотації заліза. Саме тому питання своєчасної діагностики та ефективної корекції залізодефіциту та залізодефіцитної анемії (ЗДА) є надзвичайно актуальним поза інфікуванням SARS-CoV-2.

Латентний залізодефіцит та ЗДА належать до патологічних станів, які повсякчасно виявляють у клінічній практиці. Найпоширенішими дані стани є серед дітей, жінок та людей літнього віку у країнах, які розвиваються. Ці групи пацієнтів потребують ефективного відновлення дефіциту заліза та моніторингу перевантаження залізом. Для профілактики/лікування анемії слід використовувати ефективні та безпечні препарати й харчові добавки заліза. Зазначеним критеріям цілком відповідає дієтична добавка Ріхтер ФерроБіо виробництва компанії Gedeon Richter (Угорщина).

Ключові слова: залізо, метаболізм, залізодефіцит, залізодефіцитна анемія, лікування, ефективність, безпечність.

Iron and iron deficiency states: a modern view of the problem

V.K. Kondratiuk, K.O. Kondratiuk

The study of the mechanisms of regulation of iron metabolism, the physiological and pathological role of this trace element in the human body is relevant, scientifically and practically significant, especially against the backdrop of the COVID-19 pandemic. The available data on a decrease in the levels of hemoglobin and iron in the blood serum of patients with coronavirus infection suggest that this infection is associated with the formation of iron deficiency.

Numerous studies have shown a negative effect of iron overload and an increased risk of replication of intracellular pathogens as a result of unjustified exogenous iron supplementation. That is why the issue of timely diagnosis and effective correction of iron deficiency and iron deficiency anemia (IDA) is extremely relevant outside of SARS-CoV-2 infection.

Latent iron deficiency and IDA are pathological conditions that are constantly identified in clinical practice. These conditions are most common among children, women and the elderly in developing countries. These patient populations require effective repair of iron deficiency and monitoring of iron overload. Effective and safe iron supplements and supplements should be used to prevent / treat anemia. The dietary supplement Richter FerroBio manufactured by Gedeon Richter (Hungary) fully meets these criteria.

Keywords: iron, metabolism, iron deficiency, iron deficiency anemia, treatment, efficacy, safety.

Железо и железоздефицитные состояния: современный взгляд на проблему

В.К. Кондратюк, Е.А. Кондратюк

Изучение механизмов регуляции метаболизма железа, физиологической и патологической роли этого микроэлемента в организме человека является актуальным, научно и практически значимым, особенно на фоне пандемии COVID-19. Имеющиеся данные о снижении уровней гемоглобина и железа в сыворотке крови пациентов с коронавирусной инфекцией позволяют утверждать, что эта инфекция ассоциируется с формированием недостаточности железа.

По данным многочисленных исследований установлено негативное влияние перегрузки железом и увеличение риска репликации внутриклеточных патогенов в результате необоснованной экзогенной дотации железа. Именно поэтому вопрос своевременной диагностики и эффективной коррекции железоздефицита и железоздефицитной анемии (ЖДА) является чрезвычайно актуальным вне инфицирования SARS-CoV-2.

Латентный железоздефицит и ЖДА относятся к патологическим состояниям, которые постоянно выявляют в клинической практике. Наиболее распространены данные состояния среди детей, женщин и людей пожилого возраста в развивающихся странах. Эти группы пациентов нуждаются в эффективном восстановлении дефицита железа и мониторинга перегрузки железом. Для профилактики/лечения анемии следует использовать эффективные и безопасные препараты и пищевые добавки железа. Указанным критериям полностью соответствует диетическая добавка Рихтер ФерроБіо производства компании Gedeon Richter (Венгрия).

Ключевые слова: железо, метаболізм, железоздефіцит, железоздефіцитная анемія, лечение, эффективность, безопасность.

Залізо – один з 15 життєво необхідних мікроелементів, котрі відіграють вагомую роль у процесах метаболізму, росту та проліферації клітин. За останні роки досягнуто значного прогресу у вивченні механізмів регуляції метаболізму заліза, фізіологічної та патологічної ролі цього мікроелементу в організмі людини [1, 2].

В організмі здорової людини міститься близько 3–5 г заліза. З цієї кількості більшість заліза (2100 мг) входить до складу клітин крові та кісткового мозку, 600 мг містяться у макрофагах різних типів, 1000 мг – у клітинах печін-

ки і лише близько 400 мг заліза входять до складу інших клітин організму. Практично все метаболічно активне залізо знаходиться у зв'язаному з білками стані; вільні іони заліза, якщо й наявні, то у вкрай низьких концентраціях. Ідентифіковано понад 20 білків, що беруть участь у метаболізмі заліза, з яких основними є трансферин, трансферинові рецептори, феритин, білки-транспортери – DMТ1, фероксидази та гепсидин [1–3].

В організмі людини залізо не синтезується. В антенатальний період плід отримує близько 300 мг заліза крізь плаценту

від матері. Після народження дитини стартовий запас заліза швидко збільшується за рахунок надходження харчового заліза: спочатку – з лактоферину молочних продуктів, у подальшому – за рахунок гемового заліза і заліза продуктів рослинного походження [3, 4].

Щоденна втрата заліза надзвичайно низька (близько 1 мг/добу). Переважно втрата заліза здійснюється за рахунок десквамації епітеліальних клітин кишечника і шкіри, виведення з жовчю і сечею. Компенсація цих втрат має фундаментальне значення. Вміст заліза підтримується на постійному рівні шляхом заміщення неминучих втрат абсорбцією заліза з їжі. У разі порушення цього балансу розвиваються залізодефіцитний стан або перевантаження залізом (гемохроматоз) [4].

Як відомо, у харчових продуктах міститься два типи заліза – гемове (червоне м'ясо) і негемове або іонізоване (овочі, фрукти, зернові культури). При середньому надходженні з їжі 10–20 мг заліза на добу у здорової людини близько 1–2 мг абсорбується у травному тракті (ТТ) [3].

Механізм інтестинальної абсорбції заліза з їжі є складним процесом, який регулюється загальним вмістом заліза в організмі, еритропоетичною активністю та вираженістю гіпоксії. Найбільш інтенсивно цей процес відбувається у дванадцятипалій та початкових відділах тонкої кишки. Шлунок відіграє лише незначну роль у засвоєнні заліза, тому що в ньому абсорбується не більше 1–2% цього мікроелементу від загальної кількості, що надходить [3–5].

Абсорбція негемового заліза через апікальну та базолатеральну мембрани епітеліальних клітин здійснюється специфічним транспортером – інтестинальним дивалентним катіоном DMT1 (divalent metal transporter 1). При цьому атоми тривалентного заліза (Fe^{3+}), що надійшли з їжею, спочатку редукуються в атоми двовалентного (Fe^{2+}) ферментом фериредуктазою, а потім захоплюються DMT1. У базолатеральній мембрані ентероцита наявний інший транспортер – система IREG1–ferroportin–MTP1 (iron regulated protein1–ferroportin–metal transporter protein1), який окиснює Fe^{2+} до Fe^{3+} та транспортує його в кров [5, 6].

Механізм транспортування гемового заліза всередину ентероцита залишається недостатньо вивченим. Вважають, що гемове залізо звільняється від білкових ланцюгів у ТТ та у формі металопротейнів всмоктується ентероцитами кишечника. Усередині клітини відбувається розщеплення гему гемоксигенази-1 з вивільненням Fe^{2+} . Далі за допомогою білкової транспортної системи IREG1–ferroportin–MTP1 іони окиснюються до Fe^{3+} , зв'язуються з трансферином і залишають ентероцит, потрапляючи у потік крові [7, 8].

Трансферин (ТРФ) – це глікопротеїд з молекулярною масою близько 80 кДа і двома центрами зв'язування заліза. Фізіологічний рівень ТРФ у сироватці крові становить 2–4 г/л. Підвищення рівня ТРФ відображає посилений синтез заліза у відповідь на тканинний його дефіцит; зниження – на перевантаження залізом або порушення білково-синтетичної функції печінки [9, 10].

ТРФ здійснює позаклітинний транспорт заліза від місць його всмоктування (у кишечнику) або звільнення (катаболізм еритроцитів у селезінці і печінці) до місць нового використання, головним чином до еритроїдних попередників у кістковому мозку. Інтенсивність надходження заліза у кров залежить від співвідношення вмісту у плазмі вільного, монозалізовмісного та дизалізовмісного (насиченого) трансферину. Комплекс трансферин–залізо надходить головним чином до кісткового мозку, де використовується для еритропоезу, невелика частина – у депо (переважно у печінку) і ще менша кількість асимілюється тканинами для утворення міоглобіну, деяких ферментів

тканинного дихання, нестійких комплексів заліза з амінокислотами та білками [10, 11].

Вивільнення абсорбованого заліза у бік загальної циркуляції відбувається за допомогою трансмембранних білків: феропортину та гепестину. Останній є фероксидазою та забезпечує взаємоперетворення Fe^{2+} і Fe^{3+} [12].

Депонування заліза здійснюється феритином – білком, який переважно міститься в макрофагах кісткового мозку, печінці і селезінці. Феритин системи фагоцитувальних макрофагів абсорбує залізо, яке вивільнюється після деструкції ентероцитів, для його реутилізації. Основну залізодепонувальну функцію виконує феритин печінки, тоді як у слизовій оболонці тонкого кишечника він відповідає за перенесення заліза, абсорбованого ентероцитами, до трансферину плазми крові. У разі надлишку заліза в організмі феритин перетворюється у гемосидерин [10–12].

Процеси всмоктування, рециркуляції та зберігання запасів заліза регулюються специфічним гормоном гепсидином, який продукується клітинами печінки. Гепсидин – це низькомолекулярний (25 амінокислот) гормон, який регулює позаклітинну концентрацію заліза та за «сумісництвом» має антибактеріальну та антифунгальну активність. Механізм дії гепсидину полягає у блокаді функції феропортину – транспортного білка, котрий здійснює експорт іонів заліза з ентероцитів, макрофагів, гепатоцитів. Комплекс гепсидин–феропортин інтерналізується (надходить всередину клітини) та руйнується у лізосомах. Блокуються процеси всмоктування, рециркуляції та звільнення заліза з депо, що призводить до зниження вмісту заліза у плазмі крові [11, 12].

За фізіологічних умов продукування гепсидину клітинами печінки регулюється рівнем заліза у крові та ступенем оксигенації тканини печінки. Підвищення концентрації заліза у крові супроводжується зростанням продукування гепсидину, що призводить до внутрішньоклітинної секвестрації заліза і, як наслідок, до розвитку гіпоферемії. Зниження концентрації заліза у крові пригнічує функцію гепсидину, що зумовлює відновлення функції феропортину, активацію всмоктування та рециркуляції, підвищення рівнів заліза у крові. Таким чином підтримується фізіологічний баланс між надходженням та споживанням заліза.

Концентрація гепсидину – чіткий лабораторний маркер, який дає змогу прогнозувати ефективність пероральної феротерапії у пацієнтів із залізодефіцитною анемією (ЗДА). Саме рівні гепсидину >200 пг/мл є свідченням неефективності пероральної терапії препаратами заліза [12].

При впливі на організм патологічних факторів, зокрема інфекційних чинників, продукування гепсидину регулюється прозапальними цитокінами, з яких головну роль відіграє інтерлейкін-6 (ІЛ-6). Патологічний процес супроводжується підвищенням продукування гепсидину з подальшим розвитком гіпоферемії та залізодефіцитного еритропоезу, а у разі тривалого впливу патогенів – розвитком анемії за механізмом виникнення ідентичної анемії запалення (або анемії хронічних захворювань) [11, 12].

Глибокі зміни у метаболізмі заліза включають зниження всмоктування заліза у кишечнику, блокаду рециркуляції та звільнення заліза з тканинних депо; у сукупності ці процеси призводять до штучного дефіциту заліза. Фізіологічне значення саме такого дефіциту заліза полягає не тільки в обмеженні біодоступності заліза, необхідного для росту і розвитку патогенних мікроорганізмів та неопластичних клітин. Вільні іони заліза мають здатність пригнічувати γ -ІФН – ключового цитокіну, який запускає активацію Т-клітин, цитотоксичних клітин та макрофагів.

Отже, вилучення метаболічно активного заліза з циркуляції має посилювати імунну відповідь через стимуляцію

γ-ІНФ-залежних імунних реакцій. Відповідно до цього призначення феротерапії (екзогенної дотації заліза) у розпалі гострофазових захворювань є абсолютно невиправданим та небезпечним заходом [12, 13].

За даними численних наукових досліджень встановлено негативний вплив перевантаження залізом та збільшення ризику реплікації внутрішньоклітинних патогенів у результаті необґрунтованої екзогенної дотації заліза. У хворих на СНІД підвищений вміст заліза у макрофагах є поганою прогностичною ознакою, що негативно корелює з тривалістю життя даних пацієнтів. Для хронічного вірусного гепатиту С, котрий перебігає на тлі перевантаження залізом, характерними є погана клінічна відповідь на противірусну терапію, несприятливий перебіг з підвищеною частотою трансформації у цироз печінки та високий ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми [13, 14].

Згідно з оновленими даними, вірус SARS-CoV-2 здатний виділяти низку неструктурних білків (orf1ab, ORF10 і ORF3a), що можуть легко проникати через клітинну мембрану еритроцита й витіснити з порфіринового ядра бета-ланцога молекули гемоглобіну атом двовалентного заліза [15]. За описаним механізмом відбувається руйнування гемоглобіну всередині еритроцита. Іон заліза, що виділяється при цьому, зумовлює подальше окиснення органічних молекул. Виникає пошкодження самого еритроцита та розвивається гемолітична анемія.

Науковці пов'язують виникнення дихальної недостатності при COVID-19 насамперед з дефіцитом гемоглобіну, окисними пошкодженнями, а також ініційованими іонами заліза гемолізом. Окрім зазначених вище трьох неструктурних білків, які витісняють залізо з порфіринового ядра, з гемом здатний зв'язуватися поверхневий глікопротеїн вірусу та білок ORF8, що ще більше посилює гемолітичний потенціал SARS-CoV-2.

Залізо, що вивільняється унаслідок гемолізу еритроцитів, затримується у тканинах легень та каталізує окисні процеси [15, 16]. Крім того, внутрішньосудинний гемоліз стимулює внутрішньосудинне згортання крові [17]. Отже, інфекція COVID-19 стимулює руйнування еритроцитів і спричинює формування ЗДА. З іншого боку, сама анемія є одним із предикторів обтяженого перебігу COVID-19. Утім, порушення обміну заліза при COVID-19, включаючи ЗДА, не слід однозначно асоціювати з гіперферитинемією, яка часто супроводжує перебіг цього захворювання. Слід пам'ятати про те, що у пацієнтів з вираженими запальними процесами феритин є не тільки білком регуляції метаболізму заліза, а й одночасно та незалежно білком гострої фази запалення [18].

У своїх дослідженнях китайські дослідники продемонстрували, що близько 90% пацієнтів з підтвердженим діагнозом COVID-19 (за результатами ПЛР-тестування) мали аномально низькі концентрації заліза у сироватці крові (<7,8 мкмоль/л). При цьому зниження рівня сироваткового заліза асоціювалося з більш високим ризиком тяжкого перебігу та смертності від COVID-19 [19].

Наявні дані про зниження рівнів гемоглобіну та заліза у сироватці крові пацієнтів з коронавірусною інфекцією дають змогу стверджувати, що ця інфекція асоціюється з формуван-

ням недостатності заліза. Ситуація може набувати критичного перебігу у пацієнтів, які мали вже анемію до інфікування SARS-CoV-2. Саме тому питання своєчасної діагностики та ефективної корекції залізодефіциту та ЗДА є надзвичайно актуальним поза інфікуванням SARS-CoV-2 [20].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі близько 2 млрд людей хворіють на ЗДА, що є причиною 34,7 млн інвалідностей на рік, а у 3,6 млрд пацієнтів діагностують латентний (прихований) дефіцит заліза. У світі ≈500 млн жінок страждають на анемію. Латентний залізодефіцит (рівень феритину <30 мкг/л) мають ≈40–55% жінок репродуктивного віку. Поширеність анемії серед вагітних у країнах Європи становить ≈21–35% і досягає 80% у країнах, які розвиваються.

Поширеність анемії серед вагітних в Україні, згідно з офіційними даними Міністерства охорони здоров'я України за 2019 р., становила ≈24,73%. Дефіцит заліза є основним і найпоширенішим наслідком порушення харчування у світі. Найпоширеніший цей стан серед дітей і жінок у країнах, які розвиваються. Ці групи пацієнтів потребують ефективного відновлення дефіциту заліза та моніторингу перевантаження залізом [21–23].

Відтак, етапи лікування ЗДА включають:

- усунення основної причини хвороби,
- відновлення запасів заліза в організмі (безпечна терапія насичення),
- підтримувальна терапія (запобігання розвитку як дефіциту, так і перевантаження організму залізом).

Важливим також є раціональне харчування, що передбачає споживання підвищеної кількості білків (130–150 г/добу), обмеження кількості жирів (до 70–80 г/добу), вживання вуглеводів відповідно до фізіологічної норми (400–500 г/добу).

Для профілактики/лікування анемії слід використовувати ефективні та безпечні препарати й харчові добавки заліза. Зазначеним критеріям цілком відповідає дієтична добавка **Ріхтер ФерроБіо** виробництва компанії Gedeon Richter (Угорщина), котра містить **18 мг елементарного заліза** та є комбінацією гемового заліза у низькій дозі (протеїн Нв – 1,8 мг) та негемового заліза (сульфат заліза – 16,2 мг).

Ідея розроблення **Ріхтер ФерроБіо** запропонована професором П. Райзенштайном (Каролінський інститут, м. Стокгольм, Швеція). Вона полягала в тому, що додавання невеликої кількості натурального гемового заліза сприятиме всмоктуванню й негемового заліза. Саме додавання порошкоподібного гемоглобіну дало змогу підвищити біодоступність сульфату заліза та наблизити всмоктування заліза до максимально можливого. Крім того, гемове залізо (незважаючи на те, що наявне у незначній кількості) є найзасвоєванишим природним джерелом заліза. Зазначена комбінація сполук заліза дає змогу мінімізувати розвиток побічних ефектів і забезпечує високу прихильність до її застосування.

Тривалість насичення залізом у середньому становить 3–4 тиж. Ефект засвоєння препаратів заліза слід вважати позитивним у разі підвищення концентрації гемоглобіну у середньому на 1 г/добу (у межах 20 г/л на добу кожні 3 тиж).

Відомості про авторів

Кондратюк Валентина Костянтинівна – Кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (050) 334-53-87. *E-mail:* kondratiuk1968valentinq@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-6220-2116

Кондратюк Катерина Олексіївна – Кафедра ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, бульвар Т.Г. Шевченка, 13; тел.: (050) 353-98-94. *E-mail:* kate.kondratiuk1988@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-5915-1821

Information about the author

Kondratiuk Valentyna K. – Department of Obstetrics, Gynaecology and Fetal Medicine Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04112, Kyiv, Dorogozhytska Str., 9; tel.: (050) 334-53-87. *E-mail: kate.kondratiuk88valentinq@gmail.com*

ORCID ID: 0000-0001-6220-2116

Kondratiuk Kateryna O. – Department of Endocrinology Bogomolets National Medical University, 01601, Kyiv, 13 T.G. Shevchenko blvd.; tel.: (050) 334-53-87. *E-mail: kate.kondratiuk88valentinq@gmail.com*

ORCID ID: 0000-0001-6220-2116

Сведения об авторах

Кондратюк Валентина Константиновна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 334-53-87. *E-mail: kondratiuk1968valentinq@gmail.com*

ORCID ID: 0000-0001-6220-2116

Кондратюк Екатерина Алексеевна – Кафедра эндокринологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т.Г. Шевченко, 13; тел.: (050) 353-98-94. *E-mail: kate.kondratiuk1988@gmail.com*

ORCID ID: 0000-0001-5915-1821

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Yévenes A. The Ferritin Superfamily. // *Subcell Biochem.* 2017;83:75-102. DOI: 10.1007/978-3-319-46503-6_3
2. Gregory J Anderson, David M Frazer Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2017 Dec; 106(Suppl 6): 1559S–1566S. Published online 2017 Oct 25. DOI: 10.3945/ajcn.117.155804
3. Chifman J, Laubenbacher R. A systems biology approach to iron metabolism. *Exp Med Biol.* 2014;844:201-25. DOI: 10.1007/978-1-4939-2095-2_10
4. Veena Sangkhae, Allison L. Fisher, Shirley Wong, Effects of maternal iron status on placental and fetal iron homeostasis. *J Clin Invest.* 2020 Feb 3; 130(2): 625–40. Published online 2019 Dec 17. DOI: 10.1172/JCI127341
5. Anderson G, Frazer D, McKie A. Mechanisms of haem and non-haem iron absorption: lessons from inherited disorders of iron metabolism. *Biometals.* 2005;18:339-48.
6. Fuqua BK, Vulpe CD, Anderson GJ Intestinal iron absorption. *J Trace Elem Med Biol.* 2012 Jun;26(2-3):115-9. DOI: 10.1016/j.jtemb.2012.03.015
7. Yanatori I, Kishi F. DMT1 and iron transport. *Free Radic Biol Med.* 2019 Mar;133:55-63. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed
8. Bartnikas TB. Known and potential roles of transferrin in iron biology. *Bio-Metals.* 2012;25:677-86.
9. Ginzburg YZ. Hepcidin-ferroportin axis in health and disease. *Vitam Horm.* 2019;110:17-45. DOI: 10.1016/bs.vh.2019.01.002
10. Hiroshi Kawabata Transferrin and transferrin receptors update // *Free Radic Biol Med.* 2019 Mar;133:46-54. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed
11. Chia-Yu Wang, Jodie L. Babitt Liver iron sensing and body iron homeostasis. *Blood.* 2019 Jan 3; 133(1): 18–29. Prepublished online 2018 Nov 6. DOI: 10.1182/blood-2018-06-815894
12. Nathan C. Winn, Katrina M. Volk, Alyssa H. Hasty Regulation of tissue iron homeostasis: the macrophage “ferrostat”. *JCI Insight.* 2020 Jan 30; 5(2): e132964. Published online 2020 Jan 30. DOI: 10.1172/jci.insight.132964
13. Hal Drakesmith 1, Andrew M Prentice Hepcidin and the iron-infection axis. *Science.* 2012 Nov 9;338(6108):768-72. DOI: 10.1126/science.1224577
14. Hal Drakesmith, Andrew Prentice Viral infection and iron metabolism. *Nat Rev Microbiol.* 2008 Jul;6(7):541-52. DOI: 10.1038/nrmicro1930
15. Wenzhong L., Hualan Li. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv.* (2020) Preprint. doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v5
16. Abrahams L. COVID-19: Acquired Acute Porphyria Hypothesis. *OSF Preprints.* 2020. April 6. DOI: 10.31219/osf.io/4wvkfy
17. ACC/Chinese Cardiovascular Association COVID-19 Webinar 1 (electronic resource). <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/features/accs-coronavirus-disease-2019-covid-19-hub/american-college-of-cardiology-webinars-covid-19-coronavirus-disease-2019> (date of the application – 04.02.2020).
18. Bao J., Li C., Zhang K. et al. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clin Chim Acta.* 2020; 509: 180-94. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.009>. PMID: 32511971.
19. Zhao K., Huang J., Dai D. et al S. Serum iron level as a potential predictor of coronavirus disease 2019 severity and mortality: A retrospective study. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7(7): ofaa250. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa250>. PMID: 32661499.
20. Chowdhury S.F., Anwar S. Management of hemoglobin disorders during the COVID-19 pandemic. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 306. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00306>. PMID: 32582745.
21. Medved V. I., Zhuk S.I., Kondratiuk K.O. Iron, iron deficiency, anemia: importance for women’s health and more... *Medical newspaper «Health of Ukraine of the 21st century».* 2021; 5 (498):10-1.
22. Jacqueline Frayne, Debbie Pinchon. Anaemia in pregnancy. *J Gen Pract* 2019 Aust Mar;48(3):125-129. DOI: 10.31128/AJGP-08-18-4664
23. Camila M Chaparro, Parminder S Suchdev. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci* 2019Aug;1450(1):15-31. DOI: 10.1111/nyas.14092. Epub 2019 Apr 22

Стаття надійшла до редакції 29.04.2021

Банк грудного молока в Україні – реалії та перспективи

О.С. Загородня¹, В.В. Біла², І.М. Черняк², І.І. Лазо²

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

² Перинатальний центр м. Києва

Передчасне розродження ускладнює від 5 до 8% вагітностей в усьому світі. Зусилля медичного світу спрямовані на удосконалення виходжування недоношених новонароджених. Це приводить до збільшення частки екстремально недоношених новонароджених, що вижили, покращення стану здоров'я та якості життя передчасно народжених дітей у катанезі.

До таких заходів належить, зокрема, ранній початок ентерального годування. Саме його рання ініціація ускладнюється затримкою встановлення лактації у матері. Для подолання цього протиріччя запропоновано використання донорського грудного молока, для заготівлі та зберігання якого створено банки грудного молока.

Мета дослідження: аналіз діяльності банку грудного молока Перинатального центру м. Києва за 2020 рік.

Матеріали та методи. Для оцінювання діяльності банку грудного молока було проаналізовано основні показники його роботи за 2020 рік, а саме – загальну кількість донорок, розподілення їх за віком, загальний об'єм молока, середній об'єм молока від однієї жінки, тривалість надання донорського молока новонародженим тощо.

Результати. Протягом 2020 року у програмі донації грудного молока взяли участь 65 донорок, якими було надано 8603 порції молока, передано для споживання реципієнтам 8220 порцій. Установлено, що основним джерелом інформації для донорок грудного молока були співробітники Перинатального центру, а відтак – основною мотивацією до участі у програмі є бажання допомогти у виходжуванні недоношених новонароджених.

Основним пулом реципієнтів (67,1%) є пацієнти відділення реанімації та інтенсивної терапії. Незначну частину донорського молока було спожито пацієнтами відділення постнатального нагляду та другого етапу виходжування. Серед пацієнтів-реципієнтів донорського грудного молока у відділенні реанімації та інтенсивної терапії домінували недоношені вагових категорій 1000–1499 г (49,3%) та 1500–1999 г (32,7%).

Заключення. 1. Основним джерелом отримання інформації про програму донорства грудного молока були співробітники Перинатального центру м. Києва (32,3%), що і визначає основну мотивацію учасниць дослідження. Перспективою розвитку ідеї донорства грудного молока в Україні є популяризація у засобах масової інформації з метою розширення аудиторії та заохочення жінок, що народили в інших акушерських закладах.

2. Основним пулом реципієнтів донорського грудного молока у Перинатальному центрі м. Києва є недоношені пацієнти відділення реанімації та інтенсивної терапії. Найбільша частка пацієнтів, що отримували донорське грудне молоко, перебувала у ваговій категорії 1000–1499 г. Середня тривалість споживання донорського грудного молока пацієнтами цього відділення – $6,5 \pm 0,9$ доби.

Ключові слова: банк грудного молока, донорське грудне молоко, недоношені новонароджені.

Human milk bank in Ukraine – realities and perspectives

О.С. Zahorodnia, V.V. Bila, I. Chernyak, I.I. Lazo

Premature birth complicates 5 to 8% of pregnancies worldwide. The efforts of the medical world are aimed at improving the care of premature infants, which is much more successful – increasing the proportion of extremely premature surviving infants, improving the health and quality of life of premature infants.

Such measures include, in particular, the early start of enteral feeding. It is its early initiation that is complicated by the delay in establishing lactation in the mother. To overcome this contradiction, it is proposed to use donor breast milk, for the procurement and storage of which human milk banks have been created.

The objective: to analyze the activities of the human milk bank of the Kyiv Perinatal Center in 2020.

Materials and methods. To evaluate the activity of the breast milk bank the main indicators of its work for 2020 were analyzed – the total number of donors, their distribution by age, total milk volume, average milk volume per woman, duration of donor milk to newborns.

Results. During 2020, 65 donors took part in the breast milk donation program, who received 8,603 portions of milk and 8,220 portions were given to recipients for consumption. It is established that the main source of information for breast milk donors is the staff of the Perinatal Center, and therefore – the main motivation to participate in the program is the desire to help in the care of premature infants. The main pool of recipients (67.1%) are patients of the intensive care unit. A small part of the donor milk was consumed by patients of the postnatal care department and the second stage of nursing. Among patients receiving donor breast milk in the intensive care unit, preterm weight categories of 1000–1499 g (49.3%) and 1500–1999 g (32.7%) dominated.

Conclusions. 1. The main source of information about the breast milk donation program is the staff of the Perinatal Center of Kyiv (32.3%), which determines the main motivation of the study participants. The prospect of developing the idea of breast milk donation in Ukraine is popularization in the media in order to expand the audience and encourage women who have given birth in other obstetric facilities.

2. The main pool of DHM recipients in the Perinatal Center of Kyiv are premature patients of the intensive care unit. The largest proportion of patients receiving DGM were in the weight category of 1000–1499 g. The average duration of consumption of DGM by patients in this department is 6.5 ± 0.9 days.

Keywords: breast milk bank, donor breast milk, premature newborns.

Банк грудного молока в Украине – реалии и перспективы

А.С. Загородня, В.В. Белая, И.Н. Черняк, И.И. Лазо

Преждевременное родоразрешение усложняет от 5 до 8% беременностей во всем мире. Усилия медицинского мира направлены на совершенствование выхаживания недоношенных новорожденных. Это приводит к увеличению доли выживших экстремально недоношенных новорожденных, улучшению состояния здоровья и качества жизни недоношенных детей в катанезе.

К таким мерам относятся, в частности, раннее начало энтерального кормления. Именно его ранняя инициация осложняется задержкой установления лактации у матери. Для преодоления этого противоречия предложено использование донорского грудного молока, для заготовки и хранения которого созданы банки грудного молока.

Цель исследования: анализ деятельности банка грудного молока Перинатального центра г. Киева за 2020 год.

Матеріали та методи. Для оцінки діяльності банку грудного молока були проаналізовані основні показники його роботи в 2020 році – загальне число донорів, розподілення їх за віком, загальний об’єм молока, середній об’єм молока від однієї жінки, тривалість надання донорського молока новонародженим і т.д.

Результати. Впродовж 2020 року в програмі донорства грудного молока взяли участь 65 донорів, з яких було надано 8603 порції молока, передано для вживання реципієнтам 8220 порцій. Установлено, що основним джерелом інформації для донорів грудного молока були співробітники Перинатального центру, а отже – основною мотивацією к участі в програмі стало бажання допомогти в вихованні недоношених новонароджених. Основним пулом реципієнтів (67,1%) є пацієнти відділення реанімації та інтенсивної терапії. Незначительна частина донорського молока була вживана пацієнтами відділення постнатального нагляду та другого етапу виховання. Серед реципієнтів донорського грудного молока в відділенні реанімації та інтенсивної терапії домінували недоношені вагових категорій 1000–1499 г (49,3%) та 1500–1999 г (32,7%).

Висновок. 1. Основним джерелом інформації про програму донорства грудного молока були співробітники Перинатального центру м.Києва (32,3%), що і визначає основну мотивацію учасників дослідження. Перспективою розвитку ідеї донорства грудного молока в Україні є популяризація в засобах масової інформації з метою розширення аудиторії та пошуку жінок, родивших в інших акушерських закладах.

2. Основним пулом реципієнтів донорського грудного молока в Перинатальному центрі м.Києва є недоношені пацієнти відділення реанімації та інтенсивної терапії. Найбільша частина реципієнтів, що отримували донорське грудне молоко, належала до вагової категорії 1000–1499 г. Середня тривалість вживання донорського грудного молока пацієнтами цього відділення – 6,5±0,9 днів.

Ключові слова: банк грудного молока, донорське грудне молоко, недоношені новонароджені.

Грудне молоко є найкращим засобом для годування новонароджених, у тому числі – недоношених. Відзначено, що ранній початок годування саме грудним молоком сприяє кращим наслідкам у розвитку новонародженого. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, використання материнського грудного молока є кращим способом годування недоношених новонароджених. За відсутності такої можливості найкращою альтернативою є пастеризоване донорське молоко.

Доведеними перевагами від використання донорського грудного молока (ДГМ) над адаптованими сумішами є більш швидкий пасаж шлунком, прискорення ентєрального засвоєння [2], покращення живлення та репарації кишковий епітелію, відтак – зменшення ризику некротичного ентєроколіту та пізнього сепсису [3], кращі темпи нервово-психічного розвитку, зменшення ризику розвитку ретинопатії, асоційованої з недоношеністю [4].

Ранній початок ентєрального годування у недоношених новонароджених ускладнений затримкою встановлення лактації у жінок, що народили передчасно. Для подолання цього протиріччя у світі було створено службу банків грудного молока, які здійснюють заготівлю та збереження ДГМ. Перинатальний центр м.Києва став першим закладом в Україні, на базі якого 2019 року було засновано банк грудного молока. Вибір закладу мав пояснення – саме Перинатальний центр є провідним закладом з надання допомоги вагітним високого ризику щодо передчасних пологів, роділлям під час передчасних пологів та недоношеним новонародженим.

Мета дослідження: аналіз діяльності банку грудного молока Перинатального центру м. Києва за 2020 рік.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для оцінювання діяльності банку грудного молока було проаналізовано основні показники його роботи за 2020 рік – загальну кількість донорок, розподілення їх за віком, загальний об’єм молока, середній об’єм молока від однієї жінки, тривалість надання донорського молока новонародженим тощо. Досліджено причини, що спонукають жінок до участі у програмі донорства, методи, що їх застосовують для популяризації участі у програмі. Проаналізовано розподілення ДГМ серед новонароджених за ваговими категоріями.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Банк грудного молока на базі Перинатального центру м. Києва було створено 2019 року.

Оснащення банку включає холодильник та охолоджувальну установку, пастеризатор, 3 морозильні камери, підігрівач, комп’ютерну техніку.

Основні функції банку такі:

1. Відбір потенційних донорок, отримання згоди на участь у програмі, обговорення особливостей способу життя, необхідності повідомляти про початок вживання препаратів чи появу інших обставин, що перешкоджають донорству грудного молока.

2. Обстеження жінок, що пройшли відбір на участь у програмі, зокрема – серологічне дослідження на виявлення антитіл до вірусу імунодефіциту людини, вірусу гепатиту С, цитомегаловірусу, збудника сифілісу, а також Hbs-Ag.

3. Реєстрація партій молока з фіксацією індивідуального номеру донорки, дати надходження та заготівлі.

4. Мікробіологічне обстеження першої партії молока від нової донорки, а також періодичне мікробіологічне дослідження вибіркової партії молока у процесі участі у програмі.

5. Пастеризація молока та його збереження. Пастеризацію виконують відповідно до рекомендацій Європейської асоціації банків грудного молока – за температури 62 °С протягом 30 хв.

6. Підготовка молока до видачі шляхом розморожування та фіксація відділення, до якого його було передано.

7. Співпраця з іншими банками грудного молока, Європейською асоціацією БГМ, оновлення наукових даних, удосконалення технічних можливостей зберігання ДГМ.

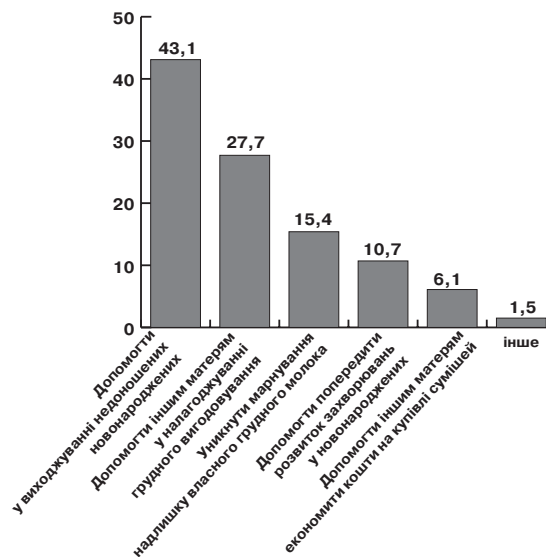


Рис. 1. Провідна причина участі жінок у програмі донорства грудного молока

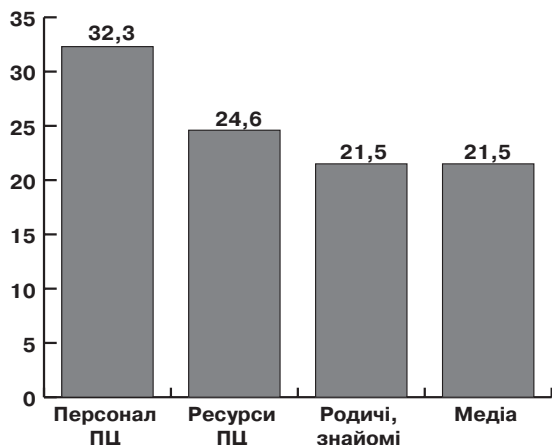


Рис. 2. Джерела отримання інформації про донорство грудного молока

8. Популяризація ідеї донорства грудного молока, як на рівні Перинатального центру, так і на всеукраїнському рівні.

Критеріями відмови від залучення жінки до участі у програмі донорства грудного молока є: вживання алкоголю більше 50 мл на тиждень та наркотичних речовин, паління, трансплантація органів, тканин, переливання крові протягом останніх 4 міс.

Протягом 2020 року банком було залучено 65 донорок грудного молока. Аналіз чинників, що спонукали жінок до участі у дослідженні, наведено на рис. 1.

Як видно з рис. 1, провідним чинником, що спонукав жінок до донорства грудного молока, було прагнення допомогти у виходженні недоношених новонароджених – на цю причину посилалась майже кожна друга учасниця дослідження. Можливо, така тенденція пов'язана з основним напрямком роботи Перинатального центру. Порівнюючи цю цифру з результатами опитування донорок грудного молока в Ефіопії (2016), слід зазначити, що там ця причина зовсім не посідає провідних позицій [6]. У тому дослідженні провідною причиною, що спонукала 36% жінок до участі у програмі, була висока вартість сумішей для вигодовування. В умовах банку грудного молока Перинатального центру м. Києва лише 4 жінки зазначили дану причину.

Наступною за значущістю прийняття рішення про донорство грудного молока причиною було бажання допомогти іншим матерям у налагодженні грудного вигодовування – його зазначили 18 (27,7%) з опитаних донорок. У дослідженні, яке взято для порівняння, ця причина посідала третє місце (21%).

Уникнути марнування надлишку грудного молока бажали 7 (10,7%) з 65 донорок. У даних дослідження, що взято для порівняння, ця причина була найбільш вагомою для кожної четвертої учасниці програми донорства. Допомогти попередити захворювання у здорових доношених новонароджених висловили бажання 5 донорок Перинатального центру. У порівнюваному дослідженні ця причина була актуальною для кожної третьої учасниці.

Отже, структура чинників, що спонукала жінок долучатись до програми донорства грудного молока у Перинатальному центрі, відрізняється від структури, притаманної іншим країнам. Домінування ідеї допомогти у виходженні недоношених новонароджених можна пояснити специфікою роботи закладу, відтак – особливостями надання персоналом інформації. Другою важливою причиною було бажання допомогти іншим жінкам налагодити грудне вигодовування, що є позитивним результатом медійних та медичних кампаній, покликаних популяризувати важливість та значущість цього процесу.

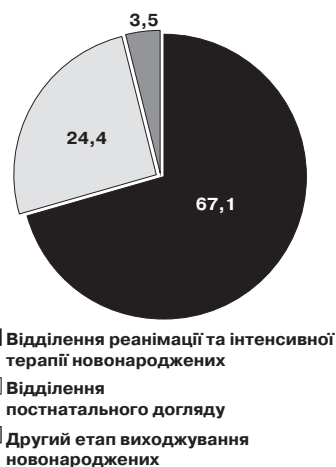


Рис. 3. Розподілення порцій ДГМ по відділеннях для передачі реципієнтам

Саме ролі джерела інформації про можливість донорства грудного молока було присвячено наступну частину аналізу. На рис. 2 продемонстровано розподілення донорок за цією ознакою.

Основним джерелом отримання інформації про функціонування банку грудного молока є персонал закладу (32,3%). Це не є сприятливою ознакою з позиції значення БГМ саме для громадського здоров'я, адже жінки, що народили в інших закладах, не отримують повного обсягу цієї інформації. А таке поширення ідеї донорства грудного молока є необхідним для розширення мережі банків, поширення використання ДГМ не лише під час виходження недоношених новонароджених, але і здорових дітей, задля попередження розвитку розладів у неонатальний період у них, а також для більш швидкого встановлення лактації у їхніх матерів.

Ресурси Перинатального центру, включаючи офіційну сторінку та сторінки у соціальних мережах, вже мають більш розгалужену мережу читачів. Однак оптимальним способом поширення інформації про донорство грудного молока мали б стати засоби мас-медіа, які, на жаль, наразі займають останній щабель у рис. 2. Саме тому однією з перспектив розвитку банку грудного молока Перинатального центру м. Києва є програма популяризації ідеї донорства у мас-медіа різного рівня. З цією метою можна застосовувати як приклади покращення результатів виходження недоношених новонароджених з раннім початком вигодовування ДГМ, про що буде наведено нижче, так і докази більш швидкого встановлення лактації у матерів реципієнтів ДГМ.

Середня кількість молока, що його банк отримує від одного донора, становить 1200 мл на тиждень. Максимальний об'єм, отриманий за тиждень від однієї донорки, – 3600 мл, мінімальний – 200 мл. Загальна кількість молока, що отримано банком від однієї донорки, становить у середньому 15,6 л, від мінімальної – 4 л до максимальної – 33 л.

Протягом звітного періоду банком було оброблено та збережено 990 літрів ДГМ, що відповідає 8603 порціям. Станом на кінець грудня 2020 року 8220 порцій було передано для споживання реципієнтами. Розподілення молока по відділеннях наведено на рис. 3.

Основним споживачем ДГМ є відділення реанімації та інтенсивної терапії новонароджених, де провідною метою його призначення є ранній початок вигодовування недоношених дітей. П'ять тисяч п'ятсот шістнадцять порцій, які було передано до цього відділення протягом року, було спожито 345 новонародженими, тобто у середньому – 16 порцій на одного реципієнта, від мінімальної кількості – 3 порції до максимальної – 24 порції.

Розподіл реципієнтів ДГМ за тривалістю його споживання, п

Кількість днів споживання ДГМ	Вагова категорія			
	500–999 г	1000–1499 г	1500–1999 г	Понад 2000 г
1	7	3	11	10
2–4	21	34	95	-
5–10	18	75	7	-
10–30	3	58	-	-
Понад 30	3	-	-	-

Такі розбіжності у кількості годувань ДГМ пов'язані з двома основними чинниками – припинення годування новонародженого через порушення засвоєння ентерального харчування (відновлення у переважній більшості випадків відбувалось вже після встановлення лактації у породіллі) та налагоджування годування зцідженим грудним молоком власної матері.

Протягом 2020 року у відділенні реанімації та інтенсивної терапії новонароджених перебувало 416 недоношених дітей, тобто 82,3% з них отримували з метою ініціації ентерального харчування ДГМ.

Розподілення ДГМ серед новонароджених за масою тіла наведено на рис. 4.

Основною категорією, що отримували ДГМ з метою ентерального харчування, були новонароджені з масою тіла 1000–1499 г. У першу чергу це можна пояснити більш вираженою десинхронізацією між пологамі та встановленням лактації у матері. Середня тривалість споживання ДГМ у них становила 11,3±0,8 доби – від 2 до 14 днів.

На другому місці серед вагових категорій – діти з масою тіла 1500–1999 г, що отримували ДГМ менш тривало (від 1 до 10 днів, у середньому – 5,2±0,5 доби), оскільки швидше було налагоджено лактацію у матері. Десять пацієнтів з ваговою категорією понад 2000 г, що перебували у відділенні реанімації новонароджених з причини порушення адаптації, отримували ДГМ, але всі вони потребували його не більше одного дня.

Середня тривалість споживання ДГМ коливалася від 1 до 30 днів, у середньому – 6,5 доби. Натомість 3 дітей, що мали екстремально низьку масу тіла при народженні та у матерів яких не була налагоджена лактація, отримували годування ДГМ протягом 45, 67 та 90 днів відповідно.

Розподілення новонароджених за тривалістю споживання ДГМ наведено у таблиці, з якої видно, що найбільше новонароджених мали потребу у його призначенні протягом 2–4 днів.

Ранній початок ентерального харчування у недоношених має переваги. Функціональна незрілість всіх органів та систем, особливо у екстремально недоношених дітей, історично формувала думку про доцільність відкладання початку ентерального харчування до стабілізації інших функцій, у першу чергу – дихальної. Проте однією з найрадикальніших змін поглядів на виходжування недоношених новонароджених останньої декади є прийняття концепції про доцільність якомога більш раннього початку ентерального харчування [5].

Трофічним харчуванням називають якомога наближене до народження введення грудного молока в об'ємі 1 мл/кг на годину. Переваги такого раннього початку годування включають стимуляцію перистальтики, імуномодулювальний ефект та стимуляцію росту і дозрівання клітин слизової оболонки кишечника, у тому числі – формування між ними більш тісних зв'язків. Цей об'єм не включає молозиво, яке використовують для догляду за ротовою порожниною недоношених високого ризику. Розширення об'єму харчування здійснюють залежно від клінічного ризику новонародженого. Так, для новонароджених високого ризику (гестаційний термін менше 28 тиж, недостатній ріст – менше 2-го перцентилі, антенатальні критичні зміни у матково-плацентарному кровообігу, ішемічне перинатальне ураження органомо дисфункцією, інвазивна вен-

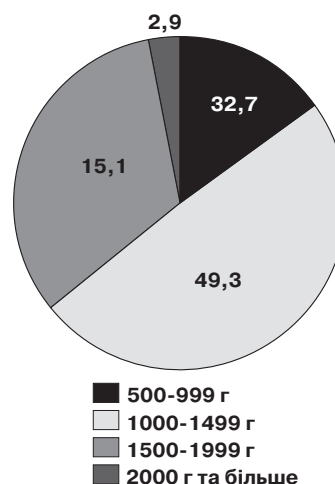


Рис. 4. Розподілення реципієнтів ДГМ за масою тіла при народженні

тиліція та нестабільна гемодинаміка) щодобове збільшення об'єму годування здійснюють на 30 мл/кг на добу, для новонароджених середнього ризику (гестаційний термін 28–31 тиж) та низького ризику (більше 31 тиж гестації) – на 20 мл на добу.

Перед кожним збільшенням об'єму годування необхідно переконатись у збереженні толерантності до ентерального харчування. Порушення толерантності до ентерального харчування визначають як залишковий вміст шлунка об'ємом більше 50% від об'єму попереднього годування або 2 мл/кг, домішки жовчі або крові, блювання, напруженість передньої черевної стінки, зміни консистенції або характеру випорожнень, зокрема – поява в них крові. Тривалість порушеної толерантності визначають кількістю днів, коли неможливим було ентеральне харчування протягом 12 год та більше [4].

Важливим моментом, пов'язаним з ентеральним харчуванням, є визначення часу відміни парентерального харчування. Згідно з рекомендаціями NICE [3], припинення парентерального введення препаратів з трофічною метою можливо через 24 год досягнення об'єму парентерального харчування 140–150 мл/кг на день. Перехід на повне ентеральне харчування дозволяє раніше відмовитись від внутрішньовенного катетера, знизити ризик розвитку неонатального сепсису та інших, пов'язаних з катетером, ускладнень. У більшості випадків можливість переходу на повне ентеральне харчування у недоношених новонароджених відбувається на 2–4-у тиж життя.

S. Sullivan у своєму дослідженні 2010 року порівнювала екстремально недоношених малюків, що отримували ДГМ у дозі 40 мл/кг на день, решту потреби доповнюючи сумішшю, та малюків, що отримували 100 мл/кг на день лише ДГМ. Авторка зазначає, що вигодовування виключно грудним молоком має більш виражену протекторну дію, ніж змішаний варіант [5].

Переваги грудного молока над сумішшю за раннього початку ентерального харчування на біохімічному рівні полягають у більш збалансованому біохімічному складі, наявності специфіч-

них олігосахаридів, стійких до дії шлункового та панкреатичного секретів. Саме тому на початку ентерального харчування перевагу надають грудному молоку. Передчасне розродження десинхронізує процеси появи потреби у повноцінному харчуванні та встановлення лактації у матері. Об'єми, необхідні для початку трофічного харчування, у більшості випадків виконують за рахунок материнського молозива, а поступове збільшення розмірів годування вимагає долучення ДГМ.

Третину (29,3%) усього об'єму ДГМ, зібраного банком, було передано до відділення постнатального нагляду. Перинатальний центр м. Києва у своїй роботі дотримується принципів підтримки грудного вигодовування, що реалізується на всіх етапах – від раннього прикладання дитини до грудей у пологовій залі до політики максимально можливого уникнення докорму сумішами.

Одним з можливих способів такого уникнення у разі патологічної втрати маси тіла є призначення ДГМ замість суміші. Протягом 2020 року такий спосіб докорму було використано у 43 доношених новонароджених (за згодою матері), спожито 2411 порцій ДГМ. У всіх новонароджених, що на цьому етапі отримали ДГМ, було досягнуто бажаного ефекту – попереджено необхідність докорму сумішшю, встановлення лактації у матері, у подальшому – повноцінне грудне вигодовування.

Незначну частину порцій ДГМ було спожито пацієнтами другого етапу виходжування новонароджених. Пацієнти цього відділення переважно представлені недоношеними новонародженими, що вже не потребують лікування у відділенні

інтенсивної терапії. Частина з них потрапляє до цього відділення через кілька днів після народження, коли лактацію ще не налагоджено, а повноцінне ентеральне харчування вже є актуальним питанням. До моменту встановлення лактації у матері 10 дітей отримували ДГМ, ними спожито 293 порції.

Отже, попри незначну тривалість існування банк грудного молока Перинатального центру демонструє досягнення у підходах до рекрутингу донорок, їхнього обстеження та мотивації, обґрунтоване відповідно до специфіки роботи закладу розподілення молока серед реципієнтів. Проведений аналіз демонструє перспективи у поширенні та популяризації ідеї донорства грудного молока.

ВИСНОВКИ

1. Основним джерелом отримання інформації про програму донорства грудного молока є співробітники Перинатального центру м. Києва (32,3%), що і визначає основну мотивацію учасниць дослідження. Перспективою розвитку ідеї донорства грудного молока в Україні є популяризація у засобах масової інформації з метою розширення аудиторії та захоплення жінок, які народили в інших акушерських закладах.

2. Основним пулом реципієнтів донорського грудного молока (ДГМ) у Перинатальному центрі м. Києва є недоношені пацієнти відділення реанімації та інтенсивної терапії. Найбільша кількість пацієнтів, що отримували ДГМ, перебувала у ваговій категорії 1000–1499 г. Середня тривалість споживання ДГМ пацієнтами цього відділення – 6,5±0,9 доби.

Відомості про авторів

Загородня Олександра Сергіївна – Кафедра акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, б-р Шевченка, 13. *E-mail: gyner2007@gmail.com*

Біла Вікторія Володимирівна – Перинатальний центр м. Києва, 03150, м. Київ, вул. Предславинська, 9

Черняк Інна Миколаївна – Перинатальний центр м. Києва, 03150, м. Київ, вул. Предславинська, 9

Лазо Ірина Ігорівна – Перинатальний центр м. Києва, 03150, м. Київ, вул. Предславинська, 9

Information about the author

Zahorodnia Oleksandra S. – Obstetrics and Gynecology Department #1, National Medical University named by O. Bogomilets, 01601, Kyiv, Shevchenko bd, 13. *E-mail: gyner2007@gmail.com*

Bila Victoria V. – Kyiv Perinatal center, 03150, Kyiv, Predslavins'ka str, 9

Cherniak Inna M. – Kyiv Perinatal center, 03150, Kyiv, Predslavins'ka str, 9

Lazo Iryna I. – Kyiv Perinatal center, 03150, Kyiv, Predslavins'ka str, 9

Сведения об авторах

Загородня Александра Сергеевна – кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, б-р Шевченко, 13. *E-mail: gyner2007@gmail.com*

Белая Виктория Владимировна – Перинатальный центр г. Киева, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

Черняк Инна Николаевна – Перинатальный центр г. Киева, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

Лазо Ирина Игоревна – Перинатальный центр г. Киева, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Boyd C. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. C. Boyd, M. Quigley, P. Brocklehurst. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92:169-75.
- Embleton N.D. When should enteral feeds be started in preterm infants? Paediatrics and Child Health. 2108;18 (4):200-1.
- Gelano T. Acceptability of donor breast milk banking, its use for feeding infants, and associated factors among mothers in eastern Ethiopia. T. Gelano, Y. Bacha, N. Assefa et al. Int Breastfeed J. 2018;13:345-7. doi.org/10.1186/s13006-018-0163-z
- Hylander M. Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birth-weight infants. M. Hylander, D. Strobino, J. Pezzullo, R. Dhanireddy. J Perinatol. 2001;21:356-62. DOI: 10.1038/sj.jp.7210548
- Maffei D. Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis! D. Maffei, R. Schanler. Semin Perinatol. 2017;41:36-40. DOI: 10.1053/j.semperi.2016.09.016
- Meinzen-Derr J. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. Journal of Perinatology. 2009;29(1):57-62.
- Quigley M. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. M. Quigley, N. Embleton, W. McGuire. Cochrane Database Syst Rev. 2018;14:22-27. DOI: 10.1002/14651858.CD002971
- Sullivan S. An Exclusively Human Milk-Based Diet Is Associated with a Lower Rate of Necrotizing Enterocolitis than a Diet of Human Milk and Bovine Milk-Based Products. S. Sullivan, Lee M, Rechtman D, Lucas A. The Journal of Pediatrics. 2010;156:14:562-7.

Статья надійшла до редакції 26.04.2021

Vitex agnus-castus у лікуванні циклічної масталгії: систематичний огляд і мета-аналіз

Soo Liang Ooi¹, Stephanie Watts², Rhett McClean², Sok Cheon Pak²

¹Центр нетрадиційної та альтернативної медицини, Сінгапур; Школа біомедичних наук, Університет ім. Чарльза Старта, Батерст, Австралія

²Школа біомедичних наук, Університет ім. Чарльза Старта, Батерст, Австралія

Репродуктивна ендокринологія. – №6(50), грудень 2019

Загальна інформація. Циклічна масталгія (ЦМ) – це передменструальний двосторонній дифузний біль у молочних залозах, що виникає циклічно в жінок репродуктивного віку. Він може бути пов'язаний із латентною гіперпролактинемією внаслідок недостатнього гальмівного впливу дофаміну на гіпофіз. Відомо, що вітекс священний (*Vitex agnus-castus*, VAC) має дофамінергічну активність і може впливати на перебіг ЦМ і латентної гіперпролактинемії. Проте терапевтичний ефект VAC при ЦМ залишається не до кінця зрозумілим. **Матеріали та методи.** З метою систематичного огляду та мета-аналізу клінічних випробувань, у яких повідомляється про ефективність лікування VAC пацієток із ЦМ, було проведено пошук наукової літератури в основних базах даних клінічних досліджень. **Результати.** Цей огляд включає 25 досліджень (17 рандомізованих контрольованих випробувань і 8 нерандомізованих). VAC ефективно зменшував інтенсивність болю в молочних залозах і знижував підвищений рівень пролактину в плазмі крові пацієток репродуктивного віку (18–45 років) з передменструальним синдромом або без нього. Звичайна доза становила 20–40 мг/добу, а тривалість лікування – 3 місяці. Попередній мета-аналіз включав тільки шість досліджень (n = 718: VAC – 356, плацебо – 362) і виявив помірний розмір ефекту VAC (стандартизована різниця середніх значень 0,67; 95% довірчий інтервал: 0,5–0,85) у порівнянні з плацебо. У семи випробуваннях було продемонстровано, що VAC є не менш ефективною альтернативою медикаментозній терапії ЦМ, що включає агоністи дофаміну, нестероїдні протизапальні засоби, інгібітори зворотного захоплення серотоніну та гормональні контрацептиви. Лікування VAC було безпечним, при застосуванні препарату виникали тільки легкі та оборотні небажані явища. Проте в більшості досліджень через недостатню кількість інформації неможливо точно оцінити ризик систематичної помилки.

Висновок. VAC – це безпечний і ефективний спосіб лікування ЦМ. Для покращення доказової бази потрібно провести якісніші клінічні випробування.

Ключові слова: вітекс, авраамове дерево, масталгія, гіперпролактинемія, систематичний огляд, мета-аналіз.

Vitex Agnus-castus for the treatment of cyclic mastalgia: a systematic review and meta-analysis

Soo Liang Ooi, Stephanie Watts, Rhett McClean, Sok Cheon Pak

Background. Cyclic mastalgia (CM) is premenstrual bilateral and diffuse breast pain that presents cyclically and affects women in their reproductive years. It may associate with latent hyperprolactinemia due to the insufficient inhibitory effect of dopamine on the pituitary gland. *Vitex agnus-castus* (VAC) is known for its dopaminergic activity and its possible actions on CM and latent hyperprolactinemia. However, the treatment effect of VAC on CM remains unclear.

Materials and methods. To perform a systematic review and meta-analysis of clinical trials that report on the efficacy of VAC treatment in CM patients, literature search was performed in major research databases.

Results. This review includes 25 studies (17 randomized control trials plus eight nonrandomized trials). VAC was effective in relieving breast pain intensity and lowering the increased serum prolactin level in reproductive age CM patients (18–45 years) with or without premenstrual syndromes. Typical dosage was 20–40 mg/day with a treatment duration of 3 months. A conservative meta-analysis included only six studies (n = 718: VAC - 356, placebo - 362) and revealed a moderate effect size (SMD 0.67, 95% CI 0.50–0.85) favoring VAC over a placebo. Seven trials demonstrated VAC to be a noninferior alternative to pharmaceutical therapies for CM, including dopamine agonists, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, serotonin reuptake inhibitors, and hormonal contraceptives. VAC was safe and associated with only mild and reversible adverse events. However, the risk of bias in most studies was unclear due to insufficient information.

Conclusion. VAC is a safe and effective treatment option for CM. More high-quality clinical trials are needed to strengthen the evidence base.

Key words: *Vitex*, chasteberry, mastalgia, hyperprolactinemia, systematic review, meta-analysis.

Vitex agnus-castus в ліченні циклической масталгии: систематический обзор и мета-анализ

Soo Liang Ooi, Stephanie Watts, Rhett McClean, Sok Cheon Pak

Общая информация. Циклическая масталгия (ЦМ) – это предменструальная двусторонняя диффузная боль в молочных железах, возникающая циклически у женщин репродуктивного возраста. Она может быть связана с латентной гиперпролактинемией вследствие недостаточного замедляющего влияния дофамина на гипофиз. Известно, что витекс священный (*Vitex agnus-castus*, VAC) имеет дофаминергическую активность и может влиять на ход ЦМ и латентной гиперпролактинемии. Однако терапевтический эффект VAC при ЦМ остается не до конца понятным.

Материалы и методы. С целью систематического обзора и мета-анализа клинических испытаний, в которых сообщается об эффективности лечения VAC пациенток с ЦМ, был проведен поиск научной литературы в основных базах данных клинических исследований.

Результаты. Этот обзор включает 25 исследований (17 рандомизированных контролируемых испытаний и 8 нерандомизированных). VAC эффективно уменьшал интенсивность боли в молочных железах и снижал повышенный уровень пролактина в плазме крови пациенток репродуктивного возраста (18–45 лет) с предменструальным синдромом или без него. Обычная доза составляла 20–40 мг/сут, а продолжительность лечения – 3 месяца. Предыдущий мета-анализ включал только шесть исследований (n = 718: VAC – 356, плацебо – 362) и обнаружил умеренный размер эффекта VAC (стандартизованная разница средних значений 0,67; 95% доверительный интервал: 0,5–0,85) по сравнению с плацебо. В семи испытаниях было показано, что VAC является не менее эффективной альтернативой медикаментозной терапии ЦМ, включающей агонисты дофамина, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы обратного захвата серотонина и гормональные контрацептивы. Лечение VAC было безопасным, при применении препарата возникали только легкие и обратимые нежелательные явления. Однако в большинстве исследований из-за недостатка информации невозможно точно оценить риск систематической ошибки.

Вывод. VAC – это безопасный и эффективный способ лечения ЦМ. Для улучшения доказательной базы нужно провести более качественные клинические испытания.

Ключевые слова: витекс, авраамово дерево, масталгия, гиперпролактинемия, систематический обзор, мета-анализ.

Циклічна масталгія (ЦМ) – це одна з найпоширеніших скарг перед менструацією в жінок віком від 20 до 50 років; за оцінками, до 80% жінок мають цю проблему в якийсь момент протягом репродуктивного періоду [1]. Цей больовий синдром називають «циклічним», якщо він з’являється всередині та наприкінці лютеїнової фази і потенційно пов’язаний із латентною гіперпролактинемією [2]. Така гіперсекреція пролактину гіпофізом перед менструацією або у відповідь на щоденні стресові подразники може спостерігатися, якщо дофамін пригнічує функцію гіпофіза недостатньо, щоб зменшити вивільнення пролактину [3].

Через це широко досліджувалася роль вітекса священного (*Vitex agnus-castus*, VAC), який відомий своєю дофамінергічною активністю, в полегшенні болю та дискомфорту, що характерні для ЦМ.

VAC діє шляхом зв’язування з рецепторами дофаміну типу 2 в головному мозку та зменшує активність лактотропів – клітин, що виробляють пролактин у передній частці гіпофіза [4]. Хоча VAC містить більше діючих активних сполук, основними діючими дофамінергічними речовинами є дитерпени [2]. Саме завдяки своїй дофамінергічній активності VAC опосередковано стимулює розвиток жовтого тіла і тим самим полегшує симптоми передменструального синдрому (ПМС) [2].

ПМС виникає майже у 85% жінок репродуктивного віку, тяжко перебігає в 2–10% жінок і включає такі симптоми, як масталгія, дисфорія, дратівливість і внутрішнє напруження [2].

VAC застосовувався для лікування симптомів ПМС у жінок ще з часів середньовіччя, а з середини 1900-х років у Європі вважалося, що він є панацеєю від усіх жіночих скарг [2]. Також відомий як «чернечий перець», прутняк звичайний, авраамове дерево або плоди *Agni Casti*, VAC традиційно застосовувався у Франції для стримування статевого збудження, лікування імпотенції та порушень сну [2].

Сучасне застосування та клінічні дослідження цієї рослини набирають обертів, починаючи з 1930-х років, і зараз це один із найбільш детально вивчених рослинних лікарських засобів [2].

Сьогодні в комерційних препаратах VAC для лікування ПМС використовується екстракт із сушених ягід вітекса. Проте такі препарати значно відрізняються за нормативним вмістом агнузиду або кастицину та за концентрацією екстракту. У «Монографії про трави» Європейського Союзу рекомендується дотримуватися співвідношення етилового розчинника та сухого екстракту VAC 6–12:1 (масова частка 60%) [5]. Проте в англомовних країнах частіше зустрічається настоянка 1:5 або екстракт 1:2 [2]. У нещодавньому дослідженні в 17 препаратах VAC виявили значні коливання вмісту агнузиду (від 14 до 5054%) і кастицину (від 3 до 1272%) порівняно з рекомендованими мінімальними вимогами [6]. Тому якість препаратів VAC теж варіюється, оскільки немає встановлених міжнародних стандартів.

Хоча в науковій літературі є декілька систематичних оглядів, де оцінюється ефективність VAC при лікуванні ПМС, проте в жодному не розглядається його застосування при ЦМ.

Метою цього дослідження є систематичний огляд ефективності VAC у лікуванні ЦМ; особлива увага приділена достовірності досліджень, ризику статистичної помилки та точності результатів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пошук літератури

З травня до жовтня 2018 р. ми проводили систематичний пошук інформації в базах PubMed, Кокранівській бібліотеці, EBSCOhost, PsycINFO, Ovid (MEDLINE), ProQuest і Web of Science за такими ключовими словами: *Vitex*, або *agnus-castus*, або авраамове дерево, або вітекс звичайний, або чернечий пе-

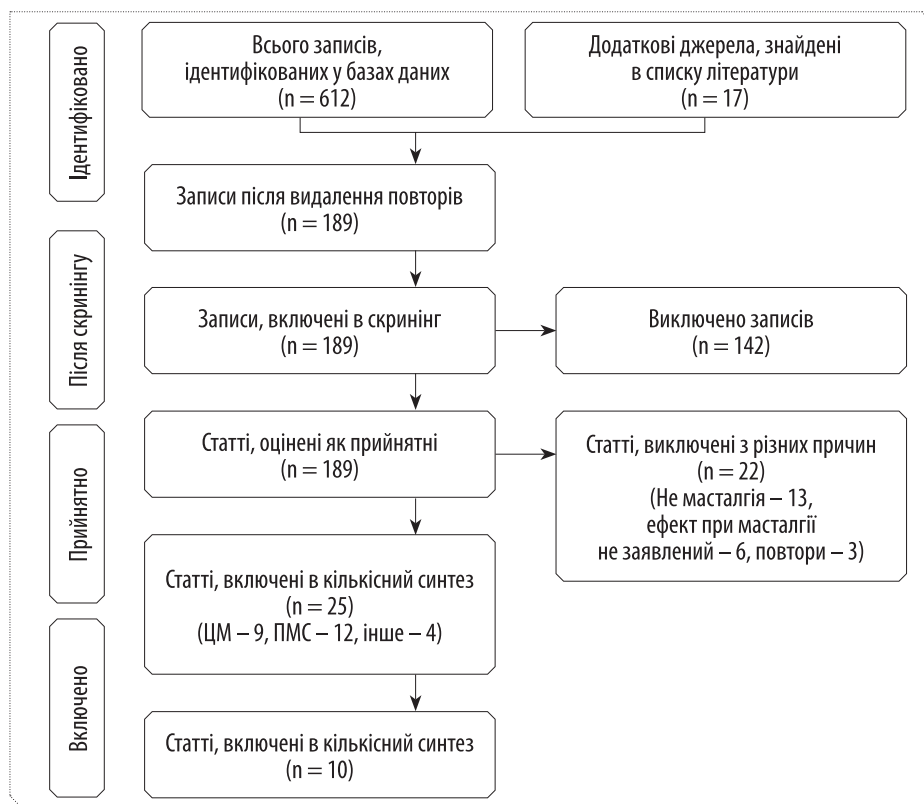


Рисунок 1. Блок-схема пошуку літератури (за шаблоном PRISMA 2009)

рець, або прутняк звичайний, або плоди *Agni Casti* та масталгія, або мастодинія, або гіперпролактинемія, або передменструальний синдром, або ПМС. Ми також вручну шукали бібліографічні посилання в попередніх оглядах застосування VAS при ПМС.

Критерії відбору

Критерії включення:

- 1) клінічне випробування,
- 2) застосування VAS як терапевтичного засобу,
- 3) учасниці досліджень – жінки до настання менопаузи, які відчувають болочість/біль у молочних залозах (МЗ) перед менструаціями,
- 4) показник ефективності – повідомлення жінок про зміни інтенсивності болочості/болу в МЗ перед і після дослідження.

Додаткові критерії для проведення мета-аналізу:

- 5) рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) з використанням плацебо або будь-якого препарату порівняння, еквівалентного плацебо,
- 6) наявність детальних даних про середні зміни інтенсивності болю для розрахунку розміру ефекту (стандартизована різниця середніх значень, SMD).

Відбір даних і мета-аналіз

Ми брали до уваги таку інформацію: перший автор статті, рік публікації, країна, дизайн дослідження, характеристики учасників, розмір вибірки та розподіл по групах, методи лікування, оцінка ефективності, показники ефективності та небажані явища.

Для проведення мета-аналізу були об'єднані вибірки пацієнток із груп лікування VAS і плацебо, а також середня різниця показників інтенсивності болю зі стандартними відхиленнями в обох групах перед початком і після завершення вибраних досліджень (враховувалися тільки опубліковані дані).

Якщо стандартні відхилення не були вказані, то для оцінювання використовували опубліковане значення p або 95% довірчий інтервал (ДІ). Дані кожного дослідження аналізувалися таким чином, що дослідження з меншою дисперсією результатів або з більшим розміром вибірки значно більше впливало на загальну оцінку ефективності методом зворотної дисперсії. Щоб компенсувати відмінності в результатах вимірювання інтенсивності болю в різних дослідженнях і гетерогенність даних, ми розраховували SMD між групами лікування VAS і плацебо, використовуючи модель з випадковими ефектами. Гетерогенність між різними дослідженнями оцінювали за допомогою статистичного показника I^2 зі значеннями 25%, 50% і 75%, що відображають відповідно низьку, середню та високу гетерогенність даних. Ми виявляли причину гетерогенності даних шляхом виключення окремих досліджень із аналізу.

Також ми провели аналіз підгруп пацієнток – із ПМС або з ЦМ. Для розрахунків і відображення результатів мета-аналізу у вигляді форе́ст-діаграм ми використовували програму Review Manager 5.3 організації Cochrane Collaboration. Ймовірність систематичних помилок, пов'язаних із публікацією переважно позитивних результатів випробувань, оцінювали за допомогою воронкоподібних діаграм.

Оцінка якості використаної методології

Ми оцінили ризик систематичних помилок у вибраних РКД за допомогою програмного забезпечення Cochrane Collaboration [7]. Review Manager 5.3 використовувався для зведення в таблиці та відображення результатів. Будь-які розбіжності в судженнях авторів вирішувалися шляхом обговорення з метою досягнення консенсусу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати пошуку

Наш систематичний пошук виявив 189 унікальних результатів. Після швидкого перегляду було оцінено на відповідність нашим критеріям повний текст 47 публікацій. Двадцять дві статті не увійшли в огляд з різних причин (рис. 1). Двадцять п'ять досліджень залишилися для якісного систематичного огляду, і тільки 10 відповідали критеріям включення для проведення мета-аналізу.

Якісний синтез

Циклічна масталгія. У 9 клінічних дослідженнях [8–16] вивчали ефективність VAS у пацієнток із ЦМ (табл. 1). Учасницями були переважно гінекологічні пацієнтки репродуктивного віку (18–45 років) з регулярними менструальними циклами (МЦ), в яких була ЦМ та відсутні злоякісні новоутворення МЗ, інші тяжкі захворювання МЗ або ендокринопатії. Основним результатом було порівняння інтенсивності болю в МЗ до та після лікування. У дослідженнях, що включали пацієнток із гіперпролактинемією, порівнювали рівні пролактину (РП) в плазмі крові до та після лікування.

VAS у порівнянні з плацебо. У 4 дослідженнях [8, 9, 11, 14] порівнювали інтенсивність болю, суб'єктивно визначену пацієнтками за лінійною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), і виявили, що терапія VAS ефективніше, ніж плацебо, зменшувала інтенсивність болю в МЗ після 3 місяців лікування. Halaska та співавт. [9] показали, що інтенсивність болю значно швидше зменшувалася протягом перших 2 місяців лікування VAS порівняно з плацебо. Wuttke та співавт. [8] виявили, що застосування VAS у таблетках і розчинах (Мастодинон®) однаково ефективне.

Краща ефективність VAS порівняно з плацебо також була підтверджена Scaldarella та співавт. [11], хоча й у невеликій кількості пацієнток із ЦМ ($n=20$), а також Aydin і співавт. [14] у нерандомізованому дослідженні (НРД).

Mirghafourvand і співавт. [12] в РКД із застосуванням плацебо оцінювали симптоми масталгії більш детально. Для щоденної фіксації інтенсивності болю учасниці використовували Кардіфську шкалу оцінки болю в МЗ. Результати, зокрема номінальна кількість днів із болем у МЗ і середня тривалість такого болю, показали, що лікування VAS значно ефективніше, ніж плацебо.

VAS у порівнянні з фармацевтичними препаратами. VAS порівнювали з фармацевтичними препаратами для лікування ЦМ в одному відкритому РКД [10] та трьох НРД [13–15]. VAS виявився настільки ж ефективним, як і агоністи дофаміну в дослідженнях Kilicdag і співавт. [10] (бромокриптин) і Malykhina [13] (бромокриптин і достинекс), і нестероїдні протизапальні препарати в дослідженнях Aydin і співавт. [14] (мелоксикам) і Dinc та Coskun [15] (флурбіпрофен). В усіх цих дослідженнях не було статистично значущої різниці за зменшенням інтенсивності болю між групами застосування VAS і фармацевтичних препаратів порівняння.

Вплив на зниження РП. Підвищення РП під час лютеїнової фази МЦ є поширеним явищем серед пацієнток із ЦМ, хоча не в усіх пацієнток із гіперпролактинемією спостерігається масталгія. Wuttke і співавт. [8] та Malykhina [13] продемонстрували, що в пацієнток із підвищеним РП після лікування VAS концентрації гормону значно знизилися. Цей ефект виявився сильнішим, ніж при застосуванні плацебо [8], а зниження РП було таким самим, як при терапії бромокриптином і достинексом [13]. На відміну від агоністів дофаміну, VAS мало впливає на зниження захворюваності на галакторею. Крім того, при порівнянні даних УЗД до та після лікування VAS не було виявлено змін щільності тканини МЗ і товщини молочних проток [13].

Характеристика досліджень ефективності застосування VAC при ЦМ

Дослідження	Дизайн дослідження	Учасниці	Методи лікування та оцінки результатів
РКД (всього 5)			
Wuttke та співавт. [8], Німеччина	Багатоцентрове подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки з масталгією принаймні протягом трьох МЦ, біль у МЗ тривав щонайменше 3 дні під час МЦ перед початком дослідження. n=104 (розчин – 34, таблетки – 32, плацебо – 38 учасниць)	2x30 крапель розчину VAC (Мастодинон®), або плацебо у формі розчину + 1 таблетка VAC (MA 1025 E1), або плацебо щоденно. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: візуально-аналогова шкала (ВАШ) для оцінки інтенсивності болю та визначення РП
Halaska та співавт. [9], Чехія	Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–45 років), які страждають від масталгії щонайменше протягом 5 днів. Тривалість МЦ: мінімум 25 і максимум 35 днів протягом останніх 3 циклів. n=97 (VAC – 48, плацебо – 49 учасниць)	2x30 крапель розчину VAC (Мастодинон®, ~32,4 мг сухого екстракту) або розчину плацебо щоденно. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для визначення інтенсивності болю та ведення щоденника для оцінки болю
Kilicdag і співавт. [10], Туреччина	Відкрите рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Дві групи пацієнток: 1 – гіперпролактинемія; 2 – ЦМ. n=80 (група 1 – 40; група 2 – 40 учасниць)	У кожній групі пацієнтки були рандомізовані та отримували або VAC (Циклодинон® 4/40 мг 1 раз на добу), або бромокриптин (Парлодел® 2,5 мг двічі на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: РП (група 1); ВАШ для оцінки інтенсивності болю (група 2)
Scaldarella та співавт. [11], Італія	Рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки з масталгією або гіперпролактинемією, які відвідували університетську гінекологічну клініку, n (масталгія) = 20 (VAC – 10; плацебо – 10 учасниць). n (гіперпролактинемія) = 20 (VAC – 10; бромокриптин – 10 учасниць)	VAC (Циклодинон® 4/40 мг 1 раз на добу), або плацебо (група масталгії), або бромокриптин (2,5 мг двічі на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки інтенсивності болю (група масталгії) або визначення РП (група гіперпролактинемії)
Mirghafourvand і співавт. [12], Іран	Потрійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–45 років) із наявністю в анамнезі болючості або болю в МЗ. Бал за Кардіфською шкалою оцінки болю в МЗ > 7. n=159 у 3 групах (VAC – 53, насіння льону – 53 і плацебо – 53 учасниці)	1 таблетка VAC (3,2–4,8 мг екстракту з висушених плодів), або 1 таблетка плацебо 1 раз на добу + 25 мг насіння льону, або плацебо у формі порошку 1 раз на добу. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: визначення інтенсивності болю в МЗ (за номінальною кількістю днів із болем у МЗ) та тривалості болю (розраховується за щоденними оцінками болю за Кардіфською шкалою)
Нерандомізовані випробування (всього 4)			
Malykhina [13], Російська Федерація	Відкрите нерандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки зі збереженими МЦ і функцією яєчників, з діагностованими гіперпролактинемією та масталгією, з галактореєю або без неї. n=120 у 3 групах (бромокриптин, VAC і достинекс). Про кількість пацієнток у кожній групі не повідомляється	VAC (Циклодинон® 4/40 мг 1 раз на добу), або бромокриптин (2,5 мг двічі на добу), або достинекс (0,25 мг двічі на тиждень). Тривалість лікування: 2 цикли. Методи оцінки ефективності: РП, дані мамографії та УЗД, фізикальне обстеження
Aydin і співавт. [14], Туреччина	Відкрите нерандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки з ЦМ тривалістю >5 днів протягом одного МЦ. n=95 у 3 групах (VAC – 30, мелоксикам – 30, плацебо – 35 учасниць). Усі пацієнтки з гіперпролактинемією були в групі застосування VAC	VAC (Циклодинон® 4/40 мг 1 раз на добу), або мелоксикам (Мобік® 15 мг 1 раз на добу), або плацебо (1 раз на тиждень). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки інтенсивності болю та визначення РП
Dinci Coskun [15], Туреччина	Відкрите нерандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком <40 років) з ЦМ без будь-яких патологій, клінічних діагнозів, сімейного анамнезу або ознак захворювання за даними УЗД. n=104 (VAC – 51, флурбіпрофен – 53 учасниці)	VAC (4/40 мг 1 раз на добу) або флурбіпрофен (100 мг двічі на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: інтенсивність болю визначалася за ВАШ
Kedrova і Levakov [16], Російська Федерація	Відкрите нерандомізоване неконтрольоване когортне дослідження	Гінекологічні пацієнтки з дисплазією МЗ, ускладненою масталгією. n=127 (група 1 (96) – ЦМ, група 2 (31) – нециклічна масталгія)	VAC (Мастодинон®) двічі на добу. Тривалість лікування: 6 циклів. Методи оцінки ефективності: суб'єктивні відчуття пацієнток і УЗД.

ЗАРУБІЖНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати оцінки ефективності	Небажані явища (НЯ)
РКД (всього 5)	
В обох групах активного лікування зменшення інтенсивності болю було значно більшим, ніж у групі застосування плацебо. При застосуванні обох форм препарату РП значно знизилися від вихідного рівня порівняно з плацебо	У всіх групах реєструвалися НЯ переважно легкого або середнього ступеня тяжкості та 5 серйозних НЯ. Розчин: нудота (3); таблетки: нудота (1), періодичний сильний біль у МЗ (1). У трьох випадках (розчин – 1, таблетки – 2) лікування було припинене
У групі лікування VAS протягом перших двох циклів інтенсивність болю зменшувалася набагато швидше порівняно з групою плацебо. Після 3 циклів спостерігалось зменшення «пограничної значущості» різниці інтенсивності болю між групами пацієнток. Терапевтичний ефект VAS був швидшим і більш вираженим, ніж при застосуванні плацебо, зокрема зменшилася частка днів МЦ із сильним болем	Між групами лікування не було виявлено статистично значущої різниці за частотою НЯ (VAS – 5, плацебо – 4 учасниці). У групі VAS 1 пацієнтка припинила лікування (причина – втома), у групі плацебо – 2 (нерегулярні менструальні кровотечі, коксартрит)
Група 1: при застосуванні обох препаратів РП знизилися до нормальних показників. Між підгрупами лікування не було виявлено статистично значущої різниці. Група 2: при застосуванні обох препаратів показники інтенсивності болю значно знизилися. Між підгрупами лікування не було виявлено статистично значущої різниці	При застосуванні VAS не було зареєстровано НЯ. 12,5% учасниць, які отримували бромокриптин, страждали від нудоти та блювання
Група масталгії: при застосуванні плацебо інтенсивність болю знижувалася набагато гірше, ніж при лікуванні VAS. Група гіперпролактинемії: РП однаково знижувалися при застосуванні VAS і бромокриптину	1 випадок порушення МЦ при лікуванні VAS у групі масталгії
В обох групах активного лікування зниження середньої номінальної кількості днів із болем у МЗ та середньої тривалості болю в МЗ було значно більшим, ніж у групі плацебо. Між терапевтичними ефектами VAS і насіння льону не було виявлено статистично значущої різниці	Було зареєстровано тільки 2 випадки НЯ (діарея та нудота) в групі застосування насіння льону
Нерандомізовані випробування (всього 4)	
В усіх групах після 14 днів лікування у пацієнток зник біль у МЗ. До кінця лікування зменшилися щільність тканини МЗ і товщина молочних проток, а також зникла галакторея в групах застосування бромокриптину та достинексу, але не в групі VAS. Середні РП значно знизилися у всіх групах. Між групами лікування не було виявлено статистично значущої різниці (p=0,96)	Не було виявлено НЯ під час лікування VAS і достинексом. 37,5% пацієнток, які отримували бромокриптин, скаржилися на зниження або підвищення артеріального тиску, закрепи, приливи жару, безсоння, зниження працездатності, нудоту та блювання, і тому всіх їх перевели в групу достинексу
Значне зниження середніх балів за ВАШ у групах застосування VAS і мелоксикаму, на відміну від групи плацебо. Різниця між групами активного лікування та плацебо була статистично значущою (p<0,0001). Не було виявлено статистично значущої різниці між VAS і мелоксикамом. Середні РП значно знизилися після лікування VAS	При застосуванні VAS не було зареєстровано ніяких НЯ. Одна пацієнтка, яка вживала мелоксикам, повідомила про легкий дискомфорт з боку шлунково-кишкового тракту
В обох групах після лікування спостерігалось значне зниження середніх балів за ВАШ. Між групами не було виявлено статистично значущої різниці: ні за зниженням середніх балів за ВАШ, ні за частотою пацієнток, які відмічали покращення стану	4 НЯ при застосуванні VAS: сплутаність свідомості (2) та шкірні висипання (2). 7 НЯ при застосуванні флурбіпрофену: діарея (1), диспепсія (5), шум у вухах (1). Між групами не було статистично значущої різниці за частотою НЯ
У результатах спостереження є інформація тільки про 63 пацієнток із групи 1 і про 15 пацієнток із групи 2. Тільки в 17,1% пацієнток із ЦМ залишився біль у МЗ після лікування VAS тривалістю довше 4 місяців порівняно з 72,7% пацієнток із нециклічною масталгією. Результати ефективності в учасниць дослідження, які продовжували терапію VAS протягом 6 місяців, були в 2,6 рази кращими, ніж у пацієнток, які припинили лікування	Не повідомляється

Kilicdag і співавт. [10] і Scaldarella та співавт. [11] порівнювали ефективність VAS і бромокриптину при лікуванні пацієнток із гіперпролактинемією без масталгії. Науковці отримали схожі результати: РП значно знижувалися до нормальних значень при застосуванні обох препаратів, і не було виявлено статистично значущої різниці між цими методами лікування [10, 11].

Клінічні спостереження. Kedrova та співавт. [16] повідомили про результати клінічних спостережень за 127 пацієнтками з дисплазією МЗ, ускладненою масталгією (циклічною або нециклічною), які отримували VAS. Після 4 місяців безперервної терапії вдалося виликати 82,9% пацієнток із

ЦМ та 27,3% пацієнток із нециклічною масталгією. Тому лікування VAS підходить тільки для ЦМ. VAS був у 2,6 рази ефективніший у хворих, які продовжували лікування довше 6 місяців, ніж у пацієнток, які припинили терапію раніше. Проте в цьому дослідженні була високою частка жінок, які достроково припинили свою участь (29%), що неминуче впливає на достовірність результатів.

Передменструальний синдром. У 12 клінічних випробуваннях [17–28] повідомлялося про ефективність застосування VAS при масталгії як симптомі ПМС (табл. 2).

За винятком статті Turner і Mills [17], де набирали добровольців, що самі поставили собі діагноз ПМС, усі досліджен-

ня включали пацієнток із офіційно встановленим діагнозом ПМС або з тяжкими передменструальними дисфоричними розладами, діагностованими згідно з визначеними критеріями (DSM-III-R – Керівництво з діагностики та статистики психічних розладів, третє видання, переглянуте, або DSM-IV).

Зазвичай учасницями були жінки віком від 18 до 45 років, за винятком дослідження Marinov і співавт. [19], які досліджували ефективність VAS у підлітків (віком 14–16 років). У цих дослідженнях прояви ПМС оцінювали за допомогою опитувальних анкет, які допомагали визначити тяжкість багатьох поширених симптомів, в тому числі масталгії. Замість інтенсивності болу тяжкість масталгії при ПМС визначалася ступенем дискомфорту в МЗ, починаючи з відчуття набухання і до появи болючості та спонтанного болу [27].

VAS у порівнянні з плацебо. У шести РКД [17, 18, 23–26] порівнювали ефективність VAS і плацебо при лікуванні ПМС. Turner і Mills [17] при оцінці всіх симптомів, крім одного (паніка/неспокій), не виявили статистично значущої різниці між терапевтичними ефектами VAS і плацебо. Проте в цьому дослідженні використовували плацебо на основі сої, яка не є повністю нейтральною речовиною. Нещодавні дослідження показали, що ізофлавонони сої корисні для полегшення симптомів ПМС [29–32].

У п'ятих інших РКД (Schellenberg і співавт. [18, 24], Ma та співавт. [23], Zamani та співавт. [25], Kaplanoglu та Aban [26]) виявлено, що при лікуванні ПМС VAS ефективніший, ніж плацебо. VAS краще, ніж плацебо, знижував не тільки сумарні бали, отримані при оцінці всіх симптомів, але й інтенсивність пов'язаної з ПМС масталгії, до того ж зі статистично значущими відмінностями.

VAS у порівнянні з активними фармацевтичними препаратами. Atmasa та співавт. [21] порівнювали VAS (Циклодинон® 4/40 мг/добу) з інгібітором зворотного захоплення серотоніну (флуоксетином) при лікуванні ПМС. Обидва препарати мали схожу частоту відповіді на лікування: 68,4% (флуоксетин) і 57,9% (VAS). Di Piergo та співавт. [22] показали, що порівняно з магнієм VAS значно ефективніше зменшував прояви масталгії та всіх інших симптомів ПМС, за винятком анорексії. Клінічний вплив добавки магнію на масталгію виявився обмеженим.

Kaplanoglu та Aban [26] порівнювали VAS зі схемою терапії ПМС, що включала гормональні контрацептиви (етинілестрадіол-дроспіренон). Обидва методи лікування однаково ефективно зменшували пов'язані з ПМС симптоми тривоги, втому, підвищений апетит, безсоння, скарги з боку МЗ і набряки.

Клінічні спостереження. Чотири НРД [19, 20, 27, 28] дають нам інформацію про те, як VAS може застосовуватися в клінічній практиці. Loch і співавт. [27] об'єднали результати лікування 1634 пацієнток із ПМС, надані 857 німецькими гінекологами. Загалом VAS був ефективним при терапії ПМС і зменшував прояви масталгії, яка була у 81,6% пацієнток. Після лікування кількість хворих із масталгією зменшилася на 64%, а серед тих жінок, які все ще відчували дискомфорт у МЗ, 78,7% відмічали тільки незначну болючість.

Motoeda та співавт. [20] так само повідомили, що 91% із 69 жінок із ПМС у чотирьох гінекологічних клініках Японії відповіли на тримісячну терапію VAS. Зокрема, в них значно знизився середній загальний бал оцінки симптомів ПМС і середній бал оцінки масталгії. Gumenyuk [28] повідомив про результати лікування 31 пацієнтки з ПМС легкого та середнього ступенів тяжкості, 19 із яких мали масталгію. Після 3 місяців лікування середні бали оцінки тяжкості ПМС зменшилися більше ніж удвічі. У жінок із масталгією після лікування середні РП знизилися до нормальних значень.

Також було продемонстровано, що лікування VAS корисне для підлітків. Marinov і співавт. [19] повідомили, що в

73,2% дівчат, які отримували VAS, симптоми ПМС зменшилися після трьох циклів лікування. У 65% дівчат, які скаржилися на масталгію, симптоми зникли, ще в 20% зменшилася їх вираженість. Це дослідження також показало, що ефективність вживання VAS протягом 10 днів, починаючи з 19-го дня МЦ, була порівнянною з традиційною схемою щоденного застосування препарату.

Інші порушення МЦ. У чотирьох дослідженнях [33–36] оцінювали ефективність застосування VAS при масталгії, що виникає внаслідок інших порушень МЦ (табл. 3). Ledina і Prilepskaya [33] в РКД порівнювали VAS із вітаміном Е при лікуванні масталгії, що виникла через використання комбінованих оральних контрацептивів. Інтенсивність болу в групі застосування VAS зменшувалася швидше, ніж у групі лікування вітаміном Е, хоча в обох групах через 5 місяців пацієнтки відчували тільки незначну болючість МЗ. Середні РП значно зросли в групі лікування вітаміном Е, проте залишилися стабільними в групі VAS.

Suturina та співавт. [34] у РКД вивчали ефективність VAS у пацієнток із не неопластичною гіперпролактинемією. Як і в інших дослідженнях, згаданих раніше, VAS знижував РП так само, як бромокриптин, і при цьому ефективніше покращував клінічні прояви масталгії.

Kuznetsova та співавт. [35] показали, що VAS ефективніше, ніж полівітамінний засіб, лікував порушення МЦ та пов'язану з ними масталгію в підлітків і молодих жінок (віком 16–26 років). Якщо дивитися з іншого боку вікового спектра, то VAS також може зменшити інтенсивність масталгії в жінок перименопаузального віку (44–55 років), які мали дифузну мастопатію протягом менопаузального перехідного періоду, про що в своєму дослідженні повідомляє Kulagina [36]. Також було виявлено, що VAS знижує РП та інтенсивність болу в МЗ так само ефективно, як бромокриптин.

Небажані явища та безпечність застосування препарату. У всіх дослідженнях повідомлялося, що VAS є безпечним препаратом, під час його застосування не було зареєстровано серйозних побічних реакцій. У невеликій кількості пацієнток виникали певні побічні ефекти зі скаргами, такими, як нудота, головний біль, стомованість/втома, сплутаність свідомості, порушення з боку шкіри, дискомфорт з боку шлунково-кишкового тракту та порушення МЦ. Більшість побічних ефектів були неспецифічними та не відрізнялися від ефектів ноцебо. VAS переносився пацієнтками краще, ніж бромокриптин, який має високу частоту побічних ефектів [10, 13, 34, 36].

Мета-аналіз

Короткий огляд включених досліджень для кількісного аналізу. Десять досліджень [8, 9, 11, 12, 18, 22–24, 26, 35] відповідали критеріям включення до мета-аналізу, у 8 з них порівнювали ефективність VAS і плацебо. Ми також включили в мета-аналіз 2 дослідження, Di Piergo та співавт. [22] (VAS у порівнянні з магнієм) і Kuznetsova та співавт. [35] (VAS у порівнянні з полівітамінним засобом), оскільки немає ніяких доказів, які підтверджують ефективність використання магнію або полівітамінів при лікуванні масталгії [37], а отримані ефекти виявились мінімальними.

У більшості випробувань ВАШ була методом вибору для оцінки ефективності зменшення інтенсивності болу в МЗ, за винятком досліджень Mirghafourvand і співавт. [12] (враховувалася номінальна кількість днів з болем) і Ma та співавт. [23] (використовувалася спеціальна шкала). Але оскільки за допомогою цих засобів інтенсивність болу оцінювали так само лінійно, як і за ВАШ, то розмір ефекту можна розрахувати, використовуючи SMD.

Два дослідження включали більше однієї групи пацієнток, що отримували VAS. Wuttke та співавт. [8] опублікува-

Характеристика досліджень ефективності застосування VAC при масталгії, пов'язаній з ПМС

Дослідження	Дизайн дослідження	Учасниці	Схеми/методи лікування
РКД (всього 12)			
Turner і Mills [17], Велика Британія	Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Вибірка з добровольців, які самі діагностували в себе ПМС (віком 18–46 років). n=217 (VAC – 105, плацебо – 112 учасниць)	Таблетки VAC (300 мг, по 2 таблетки тричі на добу) або плацебо на основі сої. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: опитувальник Р. Муса для виявлення порушень МЦ (включає 50 симптомів, в тому числі болючість МЗ)
Schellenberg [18], Німеччина	Багатоцентрове подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком >18 років), які лікувалися в 6 поліклініках із діагнозом ПМС (за DSM-III-R). n=170 (VAC – 84, плацебо – 86 учасниць)	Екстракт VAC (ZE 440 по 20 мг 1 раз на добу) або відповідне плацебо. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: пацієнтки самостійно в балах оцінювали свої симптоми – дратівливість, порушення настрою, злість, головний біль, набухання МЗ та інші менструальні симптоми
Atmasc та співавт. [21], Туреччина	Подвійно сліпе рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 24–45 років) з регулярними МЦ (тривалістю 25–34 дні) та діагнозом передменструального дисфоричного розладу (за DSM-IV). n=38 (VAC – 19, флуоксетин – 19 учасниць)	4/40 мг/добу VAC BNO 1095 (Циклодинон®) або 20–40 мг/добу флуоксетину. Тривалість лікування: 2 цикли. Методи оцінки ефективності: шкала для оцінки передменструального періоду DSR (що враховує болючість МЗ), шкала Гамільтона для оцінки депресії і загальна клінічна оцінка тяжкості захворювання
Di Pierro та співавт. [22], Італія	Односторонньо сліпе рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком >18 років) з діагнозом ПМС (за DSM-III-R). Частина 1: n=82 (VAC – 42, магній – 40 учасниць). Частина 2: n=42 пацієнтки, які вже отримували VAC (продовжили лікування – 21, припинили лікування – 21)	Частина 1: VAC (Моноселект® Агнус, 40 мг 1 раз на добу) або така сама таблетка магнію оксиду (300 мг 1 раз на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Частина 2: таблетки VAC (Моноселект® Агнус 40 мг) – 7 прийомів на місяць до початку менструації або відсутність будь-якого лікування. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки болю в спині, менструального болю, масталгії, головного болю, астенії, дратівливості, анорексії та порушень сну
Ma та співавт. [23], Китай	Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–45 років) з діагностованим ПМС середнього та тяжкого ступеня (за DSM-IV). n=67 (VAC – 33, плацебо – 34 учасниці)	Екстракт VAC (BNO 1095 (активна речовина препарату Циклодинон®), 4/40 мг 1 раз на добу) або відповідне плацебо. Методи оцінки ефективності: оцінки симптомів за щоденником проявів ПМС-17 (4-бальна шкала), поставлені пацієнтками під час лютеїнової фази МЦ, та визначення РП
Schellenberg та співавт. [24], Німеччина	Багатоцентрове подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–45 років) з діагностованим ПМС середнього та тяжкого ступеня (за DSM-III-R). n=142 у 4 групах (8 мг VAC – 36, 20 мг VAC – 35, 30 мг VAC – 36 і плацебо – 35 учасниць)	VAC у таблетках, що містять 8, 20 або 30 мг екстракту ZE 440 1 раз на добу або відповідне плацебо. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки дратівливості, порушення настрою, злості, головного болю, здуття живота та набухання МЗ
Zamani та співавт. [25], Іран	Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки репродуктивного віку з діагностованим ПМС (за DSM-IV). n=128 (VAC – 62, плацебо – 66 учасниць)	40 крапель VAC (BNO 1095) або плацебо в одній склянці соку перед сніданком, починаючи з 6-го дня перед менструацією і до її настання. Тривалість лікування: 6 циклів. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки головного болю, нервозності, неспокою, депресії, набухання та болю в МЗ, здуття живота
Karlanoglu та Aban [26], Туреччина	Відкрите рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–40 років), які лікувалися в поліклініках із діагнозом ПМС (за DSM-IV). n=120 у 3 групах (VAC – 40, етинілестрадіол + дроспіренон – 40 і плацебо – 40 учасниць)	Етинілестрадіол + дроспіренон (30 мкг етинілестрадіолу та 3 мг дроспіренону, 1 раз на добу) від початку МЦ протягом 21 дня (потім 7 днів перерви), або таблетки VAC по 20 мг (1 раз на добу), або плацебо (стерильна вода, по 10 крапель 1 раз на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для 15 симптомів ПМС, в тому числі для оцінки болючості МЗ
Loch і співавт. [27], Німеччина	Багатоцентрове відкрите нерандомізоване неконтрольоване когортне дослідження	Пацієнтки з ПМС, які лікувалися у 857 лікарів-гінекологів. n=1634	VAC у капсулах (Фемікур® 20 мг, містить 1,6–3,0 мг висушеного екстракту VAC, двічі на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: опитувальник для оцінювання симптомів ПМС (в тому числі набухання МЗ), яке проводилося гінекологами
Gumenyuk [28], Російська Федерація	Відкрите нерандомізоване неконтрольоване когортне дослідження	Пацієнтки (віком 24–43 роки) з ПМС легкого та середнього ступенів тяжкості. n=31 (19 – з масталгією)	VAC у формі розчину (Мастодинон®) по 30 крапель двічі на добу. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: спеціальний опитувальник для оцінки тяжкості ПМС (шкала Г.П. Корольова), ВАШ та визначення РП у плазмі крові
Marinov і співавт. [19], Болгарія	Багатоцентрове відкрите нерандомізоване когортне дослідження, контрольоване дозами препарату	Дівчата-підлітки (віком 14–16 років) зі скаргами на ПМС, які не відповідали на гормональну терапію або припинили її. n=45 (група 1 – 23, група 2 – 22), 20 пацієнток із масталгією	VAC (Фемікур® N 4 мг). Група 1 – по 1 капсулі 1 раз на добу (всього 90 капсул); група 2 – по 1 капсулі двічі на добу, починаючи з 19-го дня МЦ, протягом 10 днів (всього 60 капсул). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: менструальний календар з оцінками інтенсивності масталгії, болю внизу живота, головного болю, периферичних набряків, метеоризму
Momoeda та співавт. [20], Японія	Багатоцентрове відкрите нерандомізоване неконтрольоване когортне дослідження	Пацієнтки (віком 18–44 роки), які лікувалися в 4 гінекологічних клініках із діагнозом ПМС (за DSM-III-R). n=69	Таблетки VAC (ZE 440 по 20 мг 1 раз на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки дратівливості, пригніченого настрою, злості, головного болю, здуття живота, набухання МЗ, порушень з боку шкіри, втоми, сонливості та безсоння. Загальний бал – це сума оцінок перших шести симптомів

ЗАРУБІЖНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основні результати	Небажані явища (НЯ)
РКД (всього 12)	
При оцінці всіх симптомів, крім одного (паніка/неспокій), не було виявлено статистично значущої різниці між терапевтичними ефектами VAC і плацебо. Про зменшення інтенсивності болю в МЗ повідомили 8 пацієнток із групи VAC та 1 пацієнтка з групи плацебо	Не повідомляється
Середня комбінована оцінка, виражена в балах, і ступінь набухання МЗ при лікуванні VAC були значно нижчими, ніж при застосуванні плацебо. 52% пацієнток у групі VAC відповіли на лікування (комбінована оцінка зменшилася на 50%), і тільки 24% – в групі плацебо	Було зареєстровано 4 НЯ легкого ступеня тяжкості (акне, множинні абсцеси, міжменструальні кровотечі, кропив'янка) в групі VAC (4,7%) і 3 НЯ легкого ступеня тяжкості (акне, передчасна менструація, розлад шлунку) при застосуванні плацебо (4,8%)
Частота відповіді на лікування становила 68,4% у групі флуоксетину (n=13) і 57,9% у групі VAC (n=11). Між групами не було виявлено статистично значущої різниці. В обох групах оцінки болючості МЗ знизилися на >50%	36 НЯ у 17 пацієнток: флуоксетин (20 НЯ у 9 пацієнток – нудота, головний біль, безсоння); VAC (16 НЯ у 8 пацієнток – нудота, головний біль). Припинили дослідження: 1 пацієнтка з групи VAC і 2 – з групи флуоксетину
Частина 1: загалом при застосуванні VAC у порівнянні з лікуванням магнієм відмічалось статистично значуще зменшення всіх симптомів (в тому числі зменшення інтенсивності болю в МЗ), за винятком анорексії. Частина 2: в групі, що продовжила лікування, зберегалися низькі середні оцінки всіх симптомів за ВАШ. Середні оцінки всіх симптомів за ВАШ в групі без лікування знову зросли до рівня, який не дуже відрізнявся від вихідного	2 НЯ при лікуванні VAC (акне, кропив'янка); 3 НЯ у групі застосування магнію (2 - акне, кропив'янка). Усі НЯ були дуже легкого ступеня тяжкості та самостійно минали протягом 3–4 днів
При застосуванні VAC у порівнянні з плацебо відмічалось статистично значуще зменшення всіх симптомів (за винятком спазмів у нижній частині живота), в тому числі зменшилася болючість МЗ. В обох групах не було зареєстровано статистично значущого зниження РП після лікування в порівнянні з вихідними показниками	Тільки одне довготривале НЯ (не вказано, яке саме) призвело до виходу пацієнтки з групи лікування VAC. У групі плацебо не було випадків виходу з дослідження через причини, пов'язані з лікуванням
Всі оцінки симптомів у балах більш виражено знижувалися в групі застосування VAC у дозі 20 мг, ніж у групах плацебо та VAC у дозі 8 мг. Не було виявлено статистично значущої різниці при застосуванні 20 або 30 мг VAC. Середнє зменшення ступеня набухання МЗ у групах застосування VAC у дозах 20 і 30 мг було статистично значущим у порівнянні з групою плацебо	Не було зареєстровано серйозних НЯ. Плацебо – 3 НЯ у 3 пацієнток (непереносимість таблеток вранці, погане самопочуття, головний біль); VAC у дозі 8 мг – 2 НЯ у 2 пацієнток (головний біль, кров'янисті виділення з піхви); 20 мг – 1 НЯ (артеріальна гіпертензія легкого ступеня); 30 мг – 4 НЯ у 4 пацієнток (головний біль, вагінальна грибкава інфекція із сильним свербінням, здуття живота та шкірні висипання)
Оцінки всіх симптомів за ВАШ, в тому числі набухання та болю в МЗ, знизилися в обох групах, але більш суттєво в групі застосування VAC, ніж у групі плацебо	Під час дослідження не було зареєстровано НЯ
VAC і етинілестрадіол + дроспіренон значно ефективніше, ніж плацебо, лікували тривожність, втому, підвищення апетиту, безсоння, скарги з боку МЗ і набряки	Не повідомляється
Статистично значуще зниження частоти масталгії. До лікування: 81,6% (відчуття набухання МЗ – 40,1%, болючість – 30,3%, біль – 11,3%). Після лікування: 29,4% (відчуття набухання МЗ – 23,3%, болючість – 4,5%, біль – 1,8%)	23 НЯ (13 з боку шкіри, 6 з боку шлунково-кишкового тракту, 1 носова кровотеча, 1 набряк, 1 запаморочення, 1 – кров'янисті виділення з піхви) у 20 пацієнток (1%), що потенційно було пов'язано з лікуванням VAC
Після лікування середні РП в пацієнток із масталгією знизилися до верхньої межі норми. Після лікування середні оцінки тяжкості ПМС та бали за ВАШ, повідомлені самими пацієнтками, зменшилися у 2 та 2,3 разу відповідно	2 випадки незначного болю в шлунку. Невідомо, чи були вони пов'язані з вживанням VAC
Після лікування 20 дівчат (44,4%) не мали ніяких скарг, характерних для ПМС, а в 13 дівчат (28,8%) зменшилася інтенсивність усіх симптомів. Серед 20 дівчат із масталгією симптоми зникли в 13 (65%), а в 4 (20%) скарги стали менш вираженими. Не було виявлено статистично значущої різниці між результатами лікування в цих двох групах	Не повідомляється
Після лікування спостерігалось значне зменшення середніх загальних балів і середньої оцінки болю в МЗ. Частота відповіді (зменшення загального бала на 50%) становила 91%	Було зареєстровано 8 НЯ: середнього ступеня тяжкості - 3 (інфекційний дерматит, астма, алергічний дерматит); легкого ступеня - 5 (цистит, 2 випадки назофарингіту, біль у спині, поліменорея). 1 пацієнтка припинила участь у дослідженні через алергічний дерматит

ли 2 набори даних (розчин, таблетки), а Schellenberg і співавт. [24] – три (8, 20 і 30 мг). Розмір ефекту препарату в кожній із цих груп у порівнянні з плацебо розраховувався окремо.

Аналіз розміру ефекту в усіх дослідженнях. На рисунку 2 показано розмір ефекту препарату в усіх дослідженнях. Об'єднані результати всіх досліджень (n=1050: VAC – 522, плацебо – 528) демонструють перевагу VAC і великий розмір ефекту препарату (SMD) – 1,04 (95% ДІ: 0,67–1,41). Загальна гетерогенність даних висока, $I^2=87\%$.

Окремий аналіз підгрупи пацієнток із ЦМ (n=362: VAC – 176, плацебо – 186) виявив дещо менший розмір ефекту – 0,89 (95% ДІ: 0,44–1,34), тоді як розмір ефекту в підгрупі пацієнток із ПМС (n=608: VAC – 306, плацебо – 302) був більшим – 1,10 (95% ДІ: 0,48–1,72). Різниця між підгрупами не є статистично значущою.

Аналіз розміру ефекту в дослідженнях, які відповідали строгим критеріям включення. Гетерогенність між дослідженнями значно зменшується після виключення з аналізу випробувань, в яких препаратом порівняння було не плацебо, та досліджень, в яких методом оцінки ефективності була не ВАШ. На рисунку 3 показано результати аналізу 6 досліджень, які залишилися. Загальний статистичний показник I^2 знизився до 23%, а в підгрупі пацієнток із ЦМ гетерогенність взагалі не виявлялася ($I^2=0\%$). Загальний розмір ефекту (n=718: VAC – 356, плацебо – 362) зменшився до помірної рівня – 0,67 (95% ДІ: 0,5–0,85). Розрахований розмір ефекту препарату в підгрупах ЦМ (n=256: VAC – 123, плацебо – 133) і ПМС (n=462: VAC – 233, плацебо – 229) становить 0,62 (95% ДІ: 0,37–0,87) і 0,71 (95% ДІ: 0,44–0,98) відповідно, без статистично значущої різниці між підгрупами.

Характеристика досліджень ефективності застосування VAC при масталгії, пов'язаній з іншими порушеннями МЦ

Дослідження	Дизайн дослідження	Учасниці	Схеми/методи лікування
РКД (всього 4)			
Ledina та Prilepskaya [33], Російська Федерація	Відкрите рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–40 років) з масталгією, що виникла внаслідок застосування комбінованих оральних контрацептивів. n=50 (VAC – 30, вітамін Е – 20 учасниць)	VAC у таблетках (Мастодинон®, двічі на добу) або вітамін Е в капсулах (двічі на добу). В обох групах пацієнтки продовжили вживати комбіновані оральні контрацептиви. Тривалість лікування: 2 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки інтенсивності болю та визначення РП
Suturina та співавт. [34], Російська Федерація	Відкрите активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки репродуктивного віку з не неопластичною гіперпролактинемією. n=48 (VAC – 24, бромокриптин – 24 учасниці)	VAC у таблетках (Циклодинон® 4/40 мг, 1 раз на добу) або бромокриптин (2,5 мг, двічі на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: визначення РП в плазмі крові, оцінка частоти масталгії, порушень МЦ та психоемоційних розладів
Kuznetsova та співавт. [35], Російська Федерація	Відкрите рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Підлітки та молоді жінки (віком 16–26 років) з порушеннями МЦ. n=80 (VAC – 40, полівітаміни – 40 учасниць)	VAC у таблетках (Циклодинон®, 1 раз на добу) або полівітамінний засіб (1 раз на добу). Тривалість лікування: 6 місяців. Методи оцінки ефективності: менструальний календар, ВАШ для оцінки інтенсивності масталгії, УЗД, визначення рівня прогестерону та РП в плазмі крові, анкети-опитувальники для оцінки стану вегетативної системи та якості сну
Kulagina [36], Російська Федерація	Відкрите рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 44–55 років) з масталгією та дифузною мастопатією протягом менопаузального перехідного періоду. n=60 (VAC – 30, бромокриптин – 30 учасниць)	VAC у таблетках (Мастодинон® 4/40 мг, 1 раз на добу) або бромокриптин (1,25 мг, двічі на добу). Тривалість лікування: 24 тижні. Методи оцінки ефективності: менструальний календар, ВАШ (для оцінки масталгії), УЗД, визначення РП
Основні результати		Небажані явища (НЯ)	
РКД (всього 4)			
Інтенсивність болю швидше зменшувалася при лікуванні VAC, ніж при застосуванні вітаміну Е. Через 5 місяців пацієнтки з обох груп відчували тільки незначну болючість МЗ (0,4 бала за ВАШ). РП суттєво не змінилися в групі VAC, але значно підвищилися в групі вітаміну Е		Не було зареєстровано серйозних НЯ	
Після лікування в обох групах значно знизилася середня РП. Між групами не було виявлено статистично значущої різниці. В обох групах суттєво знизилася частота всіх захворювань, які враховувалися дослідниками. У групі застосування VAC спостерігалася краща клінічна відповідь на лікування масталгії		У групі VAC не було зареєстровано НЯ. НЯ у групі бромокриптину: головний біль (21%), нудота (15,8%), закрепи (12,3%)	
VAC зменшував інтервали між менструаціями та покращував контроль нерегулярних неменструальних кровотеч у пацієнток із олігоменореєю. При лікуванні VAC інтенсивність болю в МЗ зменшувалася більш суттєво, ніж при застосуванні полівітамінів, зі статистично значущою різницею. РП значно знижувалися в групі VAC, але не змінювалися при застосуванні полівітамінів		Не повідомляється	
Після лікування в обох групах спостерігалася значне зниження середніх РП. Між групами не було статистично значущої різниці. Зменшення частоти тяжкої масталгії в групі VAC (з 92% до 37%) суттєво не відрізнялося від зниження частоти в групі бромокриптину (з 92% до 47%)		2 легкі НЯ в групі застосування VAC (симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, свербіж шкіри). НЯ виникали частіше при лікуванні бромокриптином: 2 пацієнтки мали НЯ тяжкого ступеня (блювання, головний біль, зниження апетиту і тахікардія); 6 пацієнток мали НЯ середнього ступеня тяжкості (головний біль та зниження артеріального тиску); 10 пацієнток мали НЯ легкого ступеня тяжкості (нудота, сухість у роті та запаморочення)	

Оновлені об'єднані результати аналізу також демонструють перевагу VAC. На рисунку 4 показано воронкоподібну діаграму з результатами цього аналізу. Діаграма зверху виглядає симетричною, але при малій кількості досліджень неможливо провести її формальну перевірку на асиметрію, щоб виявити систематичні помилки, пов'язані з публікацією переважно позитивних результатів випробувань.

Оцінка ризику систематичних помилок

На рисунку 5 наведено короткий підсумок результатів оцінки ризику систематичних помилок у 17 РКД. У всіх представлених дослідженнях немає даних про ймовірність

систематичних помилок при отриманні результатів, що становлять інтерес (біль у МЗ і РП), за допомогою методів, які використовувалися в цих випробуваннях. Ризик систематичної помилки, пов'язаної з виходом учасниць із дослідження, дуже високий у роботі Turner і Mills [17], оскільки в цьому випробуванні протягом етапу подальшого спостереження дослідники втратили контакт із 63,8% учасниць. У 7 дослідженнях ризик систематичної помилки, пов'язаної з виходом учасниць із дослідження, невідомий через недостатню кількість інформації про частку пацієнток, які припинили свою участь, і неясну обробку відсутніх даних. Ризик систематичної помилки через недостатнє засліплення даних (систематична

ЗАРУБІЖНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

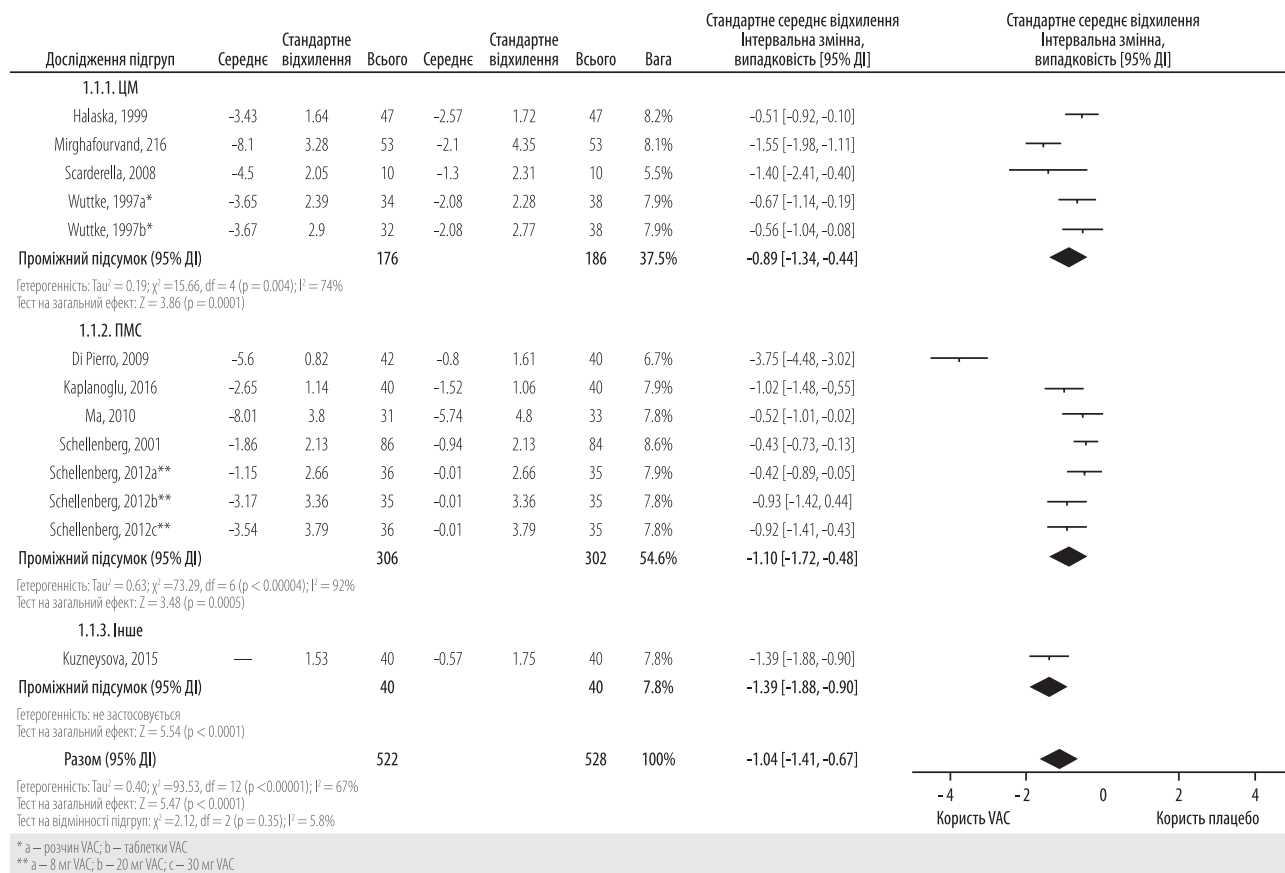


Рисунок 2. Результати аналізу 1: ефективність VAC у порівнянні з плацебо при лікуванні ЦМ, форест-діаграма (■ – оцінка розміру ефекту; ◆ – об'єднані результати)

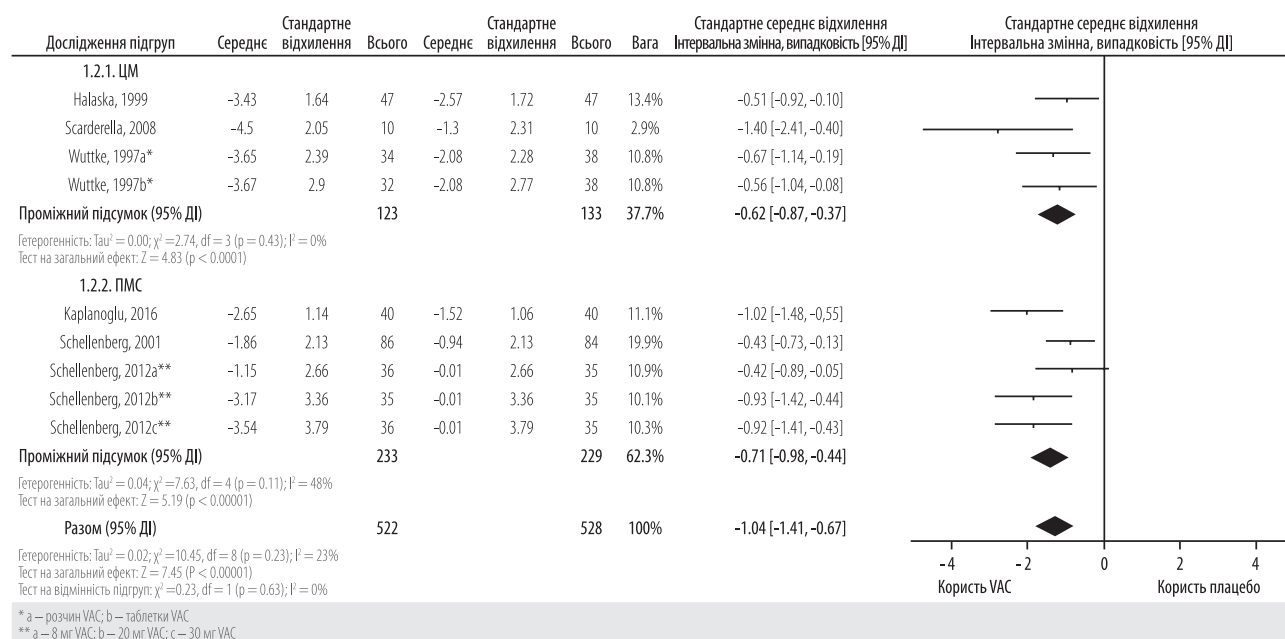


Рисунок 3. Результати аналізу 2: ефективність VAC у порівнянні з плацебо при лікуванні ЦМ, форест-діаграма (■ – оцінка розміру ефекту; ◆ – об'єднані результати)

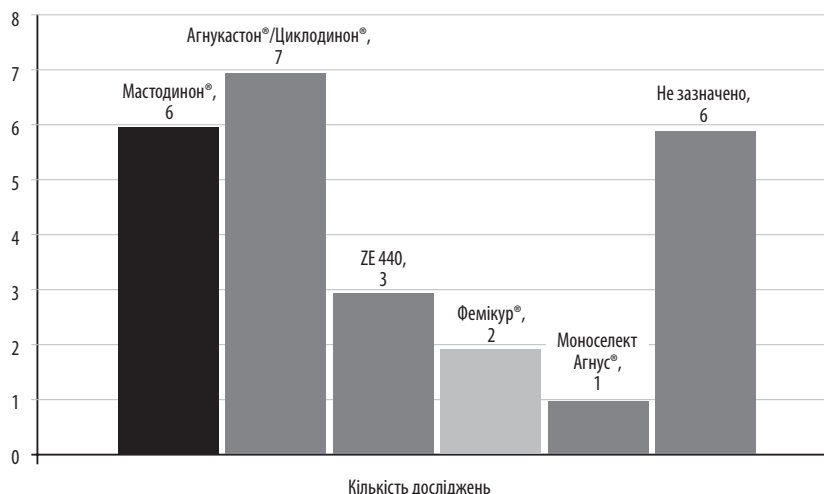


Рисунок 6. Назви комерційних препаратів VAS та частота їх застосування у включених в цей огляд дослідженнях

вивчення тривалої терапії VAS (довше 3 місяців) необхідні подальші дослідження.

На рисунку 6 наведені назви комерційних препаратів і частота їх застосування у вибраних дослідженнях. Таблиця 4 містить інформацію про вміст VAS у цих препаратах. Дані препарати дуже відрізняються між собою за способом виділення діючої речовини, розчинниками, концентрацією діючої речовини і стандартизованим вмістом агнузиду чи кастицину. Добова доза 20–40 мг сухого екстракту плодів VAS – це низькі дози препарату, які зазвичай застосовуються в Німеччині [2]. З іншого боку, лікарі в англомовних країнах, таких, як Велика Британія та Австралія, зазвичай призначають пацієнткам із ЦМ або ПМС значно більшу дозу – від 200 до 500 мг/добу [2], як описано в дослідженні Turner і Mills [17]. Для порівняння ефективності в лікуванні ЦМ різних доз VAS і різних лікарських форм препарату необхідні додаткові дослідження.

Крім того, зазначимо, що і Мастодинон®, і Циклодинон® (також відомий під торговою назвою Agnucaston®) є препаратами однієї компанії («Біонорика СЕ»). Із 25 вибраних нами досліджень 13 (52%) проводилися з використанням препаратів VAS, виготовлених цією компанією. ZE 440 – це ще один комерційний препарат, який був представлений у трьох включених у систематичних оглядах дослідженнях (12%). Оцінка розміру ефекту в дослідженнях, відібраних за нашими строгими критеріями (рис. 3), була проведена за результатами лікування пацієнок препаратами Мастодинон® або Циклодинон® (підгрупа ЦМ) і ZE 440 (підгрупа ПМС). Це може обмежувати узагальненість наших висновків. У зв'язку з невідомим або високим ризиком систематичних

помилков у більшості досліджень для підтвердження отриманих результатів необхідні РКД з кращим дизайном і меншою ймовірністю помилок, в яких мають застосовуватися інші стандартизовані препарати екстракту VAS.

Хоча ВАШ є адекватним способом оцінки відчуття пацієнтками зменшення інтенсивності болю [39], проте ретроспективний підхід, при якому жінок просять згадати та описати біль у МЗ під час клінічних консультацій, може бути недостовірним через мінливий і суб'єктивний характер симптому та може призводити до появи систематичних помилок, пов'язаних зі згадуванням [40]. Краще вести щоденник для оцінки болю. У кількох дослідженнях для оцінки інтенсивності симптомів використовувався щоденник болю, але варіанти методології виключають можливість будь-якого конструктивного порівняння [9, 12, 19, 35]. У майбутніх дослідженнях для визначення ефективності лікування необхідно використовувати і ретроспективну оцінку симптомів за ВАШ, і проспективне ведення щоденника болю, такого, як Кардіфська шкала оцінки болю або її вдосконалені варіанти [41, 42]. Результати повинні включати не тільки зміни інтенсивності болю, але й його тривалість протягом кожного МЦ, а також частку пацієнок, в яких інтенсивність болю зменшилася на 50%, щоб можна було зробити порівняння й аналіз даних різних досліджень.

VAS – це безпечний препарат, і при його застосуванні в усіх включених у систематичні огляди дослідженнях виникали тільки легкі та оборотні небажані явища. Ці дані узгоджуються з висновками систематичних оглядів побічних реакцій VAS, повідомленими Daniele та співавт. [43], а також з результатами інших систематичних оглядів VAS

Таблиця 4

Комерційні препарати VAS, що застосовувалися у включених в цей огляд дослідженнях

Назва препарату	Вміст екстракту вітекса священного в добовій дозі
Мастодинон®	Еквівалентно 32,4 мг сухого екстракту в 53% спиртовому розчині
Агнукастон®/Циклодинон®	4,0/40 мг сухого етанолового (70%) екстракту VAS BNO 1095, що відповідає 40 мг нативного екстракту
ZE 440	Варіанти по 8, 20 і 30 мг нативного екстракту, з масовою часткою етанолу 60% (співвідношення етилового розчинника й екстракту становить 6–12:1), препарат має стандартизований вміст кастицину
Фемікур® N	3,2–6,0 мг сухого екстракту VAS (співвідношення етилового розчинника й екстракту становить 6,7–12,5:1), що відповідає 40 мг лікарської рослинної сировини
Моноселект Агнус®	4,0 мг стандартизованого екстракту (60% етаноловий екстракт VAS, відтитрований вміст агнузиду – 0,5%)

[1, 3, 4, 44, 45]. Якщо врахувати високу частоту побічних реакцій при застосуванні бромкриптину (28% пацієток мали головний біль, 23% – порушення МЦ, 20% – нудоту, 8% – збільшення маси тіла) [46], то VAS є більш привабливим варіантом лікування, який має таку саму ефективність і може допомогти уникнути високої частоти припинення терапії, що спостерігається при застосуванні бромкриптину. Відтак застосування VAS потрібно популяризувати як першу лінію лікування ЦМ.

Проведений мета-аналіз має певні обмеження, зазначені в цьому дослідженні. По-перше, в деяких відібраних нами дослідженнях було виявлено високий ризик систематичних помилок при проведенні рандомізації та засліплення (мова йде про публікації Scaldarella та співавт. [11] і Kaplanoglu та Aban [26]). Такі методологічні недоліки можуть впливати на достовірність підсумкових результатів мета-аналізу.

По-друге, більшість включених в аналіз досліджень мають невеликий розмір вибірки ($n < 50$), тому наш мета-аналіз може мати так званий ефект малих досліджень, адже саме в малих випробуваннях зазвичай виявляють більші переваги досліджуваного лікування.

По-третє, кількість досліджень, включених у цей мета-аналіз, невелика. А щоб гарантувати достовірність статистичного аналізу при використанні моделі з випадковими ефектами, потрібна велика кількість підходящих досліджень. Крім того, мала кількість досліджень також не дозволила виявити систематичні помилки, пов'язані з публікацією переважно

позитивних результатів випробувань. Тому читачі повинні з обережністю трактувати результати цього мета-аналізу.

ВИСНОВОК

Дані 17 РКД і 8 НРД демонструють ефективність застосування VAS для зменшення інтенсивності болю в МЗ з помірним розміром ефекту. Ефективність VAS така сама, як і медикаментозної терапії ЦМ, але при використанні препарату виникає менша кількість побічних ефектів, що робить VAS перспективним варіантом лікування ЦМ. Незважаючи на це, необхідні подальші РКД з кращим дизайном і більшою кількістю методів оцінки ефективності для дослідження оптимальної тривалості лікування, уточнення ефективності різних доз препарату та підтвердження отриманих результатів при застосуванні різних стандартизованих екстрактів VAS, а також у різних підгрупах пацієток із ЦМ.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Дане дослідження не отримало ніяких спеціальних грантів від будь-яких фінансових організацій з державного, комерційного чи некомерційного секторів.

Оригінал статті та список літератури можна знайти за адресою: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2019.7770>

Cervical elastography in patients with cervical insufficiency and a history of anovulatory infertility

O.M. Perkhulyn, L.V. Pakharenko

Ivano-Frankivsk National Medical University

Cervical insufficiency is one of the most frequent reasons for late miscarriage and preterm birth. Its rate is increased in women who conceived after the use of additional reproductive technologies.

The objective: to assess the parameters of cervical elastography in women with cervical insufficiency and anovulatory infertility in a history.

Materials and methods. 40 pregnant women with cervical insufficiency who conceived after treatment of infertility associated with anovulation were examined in the term of 16–20 weeks: in the I group (20 persons) pregnancy conceived after conservative treatment of infertility, in the II (20 patients) – after in vitro fertilization. 20 women with the physiological course of pregnancy without cervical insufficiency and with spontaneous gestation were controls. Cervical elastography index was used to assess the strain of cervical tissue.

Results. According to the results of compression elastography all patients in the I and II groups had red or yellow color of the internal cervical os and cervical canal. In the persons without cervical insufficiency the cervical tissue was firm (purple and blue color). The number of women with purple color of the anterior labia of the cervix in the I and II groups was in 4.67 ($p=0.001$) and 2.33 ($p=0.03$) times less compared to the controls, of the posterior labia – in 3.2 times ($p=0.001$) in both groups.

Conclusion. In women with cervical insufficiency and a history of anovulatory infertility there are considerable changes of strain in internal os and cervical canal of the cervix.

Keywords: cervical insufficiency, anovulatory infertility, elastography.

Еластографія шийки матки у жінок з істміко-цервікальною недостатністю та ановуляторним безпліддям в анамнезі

О.М. Перхулин, Л.В. Пахаренко

Істміко-цервікальна недостатність є однією з найбільш частих причин пізнього викидня та передчасних пологів. Поширення даної патології зростає у жінок, які завагітніли за допомогою допоміжних репродуктивних технологій.

Мета дослідження: визначення параметрів еластографії шийки матки у жінок з істміко-цервікальною недостатністю та ановуляторним безпліддям в анамнезі.

Матеріали та методи. Обстежено 40 жінок з істміко-цервікальною недостатністю, які завагітніли після лікування безпліддя, пов'язаного з ановуляцією, в терміні 16–20 тиж: у I групі (20 жінок) вагітність настала після консервативного лікування безпліддя, у II групі (20 пацієнток) – після запліднення in vitro. У контрольну групу увійшли 20 жінок без істміко-цервікальної недостатності, які завагітніли самостійно.

Оцінювання деформації шийки матки проводили за допомогою індексу цервікальної еластографії.

Результати. За даними компресійної еластографії у всіх пацієнток I та II груп внутрішнє вічко шийки матки та канал шийки матки були червоного або жовтого кольору. У жінок контрольної групи тканина шийки матки була щільною, про що свідчать фіолетовий та синій кольори. Кількість жінок із фіолетовим кольором передньої губи шийки матки у I та II групах була у 4,67 ($p=0,001$) та 2,33 ($p=0,03$) рази меншою порівняно з контрольною групою; задньої губи – у 3,2 рази ($p=0,001$) меншою в обох групах.

Заключення. У жінок з істміко-цервікальною недостатністю, які завагітніли після лікування ановуляторного безпліддя, наявні виражені зміни (деформації) внутрішнього вічка та каналу шийки матки.

Ключові слова: істміко-цервікальна недостатність, ановуляторне безпліддя, еластографія.

Эластография шейки матки у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью и ановуляторным бесплодием в анамнезе

О.М. Перхулин, Л.В. Пахаренко

Истмико-цервикальная недостаточность является одной из наиболее частых причин позднего выкидыша и преждевременных родов. Частота данной патологии возрастает у женщин, забеременевших с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель исследования: определение параметров эластографии шейки матки у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью и ановуляторным бесплодием в анамнезе.

Материалы и методы. Обследовано 40 женщин с истмико-цервикальной недостаточностью, которые забеременели после лечения бесплодия, связанного с ановуляцией, в сроке 16–20 нед: в I группе (20 женщин) беременность наступила после консервативного лечения бесплодия, во II группе (20 пациенток) – после оплодотворения in vitro. В контрольную группу вошли 20 женщин без истмико-цервикальной недостаточности, которые забеременели самостоятельно. Деформацию шейки матки определяли с помощью индекса цервикальной эластографии.

Результаты. Согласно данным компрессионной эластографии у всех пациенток I и II групп внутренний зев шейки матки и канал шейки матки были красного или желтого цвета. У женщин контрольной группы тканей шейки матки была плотной, на что указывают ее фиолетовый и синий цвета. Количество женщин с фиолетовым цветом передней губы шейки матки в I и II группах было в 4,67 ($p=0,001$) и 2,33 ($p=0,03$) раза меньше по сравнению с контрольной группой, задней губы – в 3,2 раза ($p=0,001$) меньше в обеих группах.

Заключение. У женщин с истмико-цервикальной недостаточностью, которые забеременели после лечения ановуляторного бесплодия, имеются выраженные изменения (деформации) внутреннего зева и канала шейки матки.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, ановуляторное бесплодие, эластография.

Today more than 7 million children are born with the help of additional reproductive technologies (ART) [1]. Very often pregnancies after the infertility treatment have many complications. Among complications there is a high rate of premature birth which is more in pregnancies after ART (29.9%) compared to the general

population (9.9%) [9]. Infections, extragenital pathology, cervical insufficiency (CI), fetal abnormalities and so on are the risk factors of prematurity.

CI is the painless shortness and dilatation of the cervix that usually occurred in the II trimester. Diagnosis of the CI is based commonly

on the ultrasound criteria. Modern ultrasound techniques, such as elastography, improve the efficiency of diagnosis. Elastography in obstetric practice has been used relatively recently for the diagnosis of premature labor, successful induction of labor [6, 7, 11], in women with a high risk of miscarriage due to chromosomal abnormalities of the fetus in the first trimester [13]. Both compression elastography and shear wave elastography can be used for this purpose. Determination of strain of the cervix is actual for predicting of CI [15].

The objective: to assess the parameters of cervical elastography in women with cervical insufficiency and anovulatory infertility in a history.

MATERIALS AND METHODS

We examined 40 pregnant women in the term of 16–20 weeks of pregnancy. All these patients had CI and conceived after treatment of infertility associated with anovulation. The I group of women (20 persons) conceived after conservative treatment of infertility, the II group (20 patients) – after in vitro fertilization (IVF). 20 women with physiological course of pregnancy without CI and with spontaneous gestation were controls.

The diagnosis of CI was based on transvaginal ultrasound examination of the cervix: shortening of the cervix to 25 mm or less combined with dilation of the cervical canal by 1.0 cm or more or the presence of V- and U-shaped transformations of the internal os of the cervix. Diagnosis of infertility was based on the recommendations of the World Health Organization – the failure to achieve a clinical pregnancy after 12 months or more of regular unprotected sexual intercourse [14].

Inclusion criteria: single pregnancy, pregnancy after treatment of anovulatory infertility, CI, patient's written consent. Exclusion criteria: multiple pregnancy, antiphospholipid syndrome, thrombophilia, ovarian hyperstimulation syndrome, cytogenetic causes of miscarriage after IVF, male infertility, tubal, cervical, immunological, unspecified infertility, connective tissue dysplasia, increased risk of chromosomal fetal abnormalities by results of I and/or II genetic screening. The study was based in City Clinical Perinatal Centre and clinical diagnostic center «Med-Atlant» (Ivano-Frankivsk). Compression elastography of the cervix was carried out on the ultrasound machine Voluson E8 Expert (General Electric Medical Systems, USA) with microconvex transducer RIC4-9D for the vaginal examination with frequency 4–9 MHz. Regions of interest were internal cervical os, cervical canal, anterior and posterior labia of the cervix. Cervical elastography index (CEI) was used to assess the strain of cervical tissue and performed a five-point scale [180]. Purple color indicates a firm tissue (0 points), progressively softer tissues were blue (1 point), green (2 points), yellow (3 points) and red (4 points). If there were two colors in the region of interest, the one that corresponded to the softer parameter was taken into account.

The study was conducted following the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the Local Ethics Committee for all participants and the commission of ethics in Ivano-Frankivsk National Medical University (protocol N 97/17, 19.10.2017).

Program Statistica 6.0 was used to assess the results. We estimated the parameters of descriptive statistics, criterion χ^2 (Yates corrected Chi-square).

RESULTS

The average age of the patients in the I (30.35±1.18 years) and II groups (31.55±0.72 years, p=0.02) was higher compared to the controls (27.90±1.13 years). Most of the women in all groups had the first pregnancy (11 (55.0%) persons in the I group, 14 (70.0%) – in the II and 12 (60.0%) – in control one); 6 (30.0%), 4 (20.0%) and 4 (20.0%) patients, respectively, had the second pregnancy, and 3 (15.0%), 2 (10.0%) and 4 (20.0%) – the third one. The number of primigravida patients was prevalent. Thus, 15 (75.0%) persons in the I groups were primigravida, 18 (90.0%) – in the II group and 14 (70.0%) – in control one; the second labor was going to have 4 (20.0%) in the I group, 2 (10.0%) – in the II, 4 (20.0%) – in control one; the third labor – 1 (5.0%) in the I group and 2 (10.0%) – in control group.

All patients in the I and II groups had red (CEI 4 points) or yellow (CEI 3 points) color of the internal cervical os and cervical canal (table). There were some cases of red and yellow color of the external part of the cervix in patients with CI. The cervical tissue in the persons without CI was firm that was indicated by its purple and blue color. The number of women with purple color of the anterior labia of the cervix in the I and II groups was in 4.67 ($\chi^2=10.23$, p=0.001) and 2.33 ($\chi^2=4.9$, p=0.03) times less compared to the controls, of the posterior labia – in 3,2 times less ($\chi^2=10.03$, p=0.001) in both groups.

The strain of the cervical tissue determines its mechanical function. The method of elastography can estimate tissue deformation. Quantitative determination of physical changes in tissue can be determined using two methods of elastography – compression and shear wave elastography [2]. It was found that low deformation in the internal os of the cervix is significantly associated with a lower risk of premature labor up to 37 weeks [4, 5]. It was found the different values of deformation in different parts of the cervix in 17–41 weeks of gestation [8]. The tissue of the anterior labia and cervical canal were softer with increasing gestational age, and the posterior labia was more firm with increasing maternal age, weight, and parity. The length of the cervix was inversely related to its softness.

The combination of soft cervical density with its short length increases the risk of premature labor till to 37 weeks of pregnancy in 18 times (p<0.001) and in 120 times till 34 weeks

Elastography parameters of the cervix in women (abs., %)

Region of interest	Group	Points				
		0	1	2	3	4
Internal os	I	-	-	-	8 (40,0)*	12 (60,0)*
	II	-	-	-	7 (35,0)*	13 (65,0)*
	Control	11 (55,0)*	6 (30,0)*	3 (15,0)	-	-
Cervical canal	I	-	-	-	9 (45,0)*	11 (55,0)*
	II	-	-	-	6 (30,0)*	14 (70,0)*
	Control	12 (60,0)*	5 (25,0)	3 (15,0)	-	-
Anterior labia	I	3 (15,0)*	3 (15,0)	10 (50,0)*	3 (15,0)	1 (5,0)
	II	6 (30,0)*	4 (20,0)	5 (25,0)	3 (15,0)	2 (10,0)
	Control	14 (70,0)	5 (25,0)	1 (5,0)	-	-
Posterior labia	I	5 (25,0)*	5 (25,0)	9 (45,0)*	-	1 (5,0)
	II	5 (25,0)*	7 (35,0)	-	1 (5,0)	1 (5,0)
	Control	16 (80,0)	4 (20,0)	-	-	-

Note: * – significance of the difference in the indicator relative to the control group (p<0.05)

compared with women with normal cervical length ($p < 0.001$) [3]. The presence of only a soft cervix increases the probability of premature birth till 37 and 34 weeks of gestation, respectively, in 4.5 ($p = 0.0002$) and 21 times ($p = 0.0003$) compared with cases with a firm consistency. Thus, the researchers conclude that the soft consistency of the cervix at 18-24 weeks of pregnancy increases the risk of premature labor, regardless of its length.

The cervical elastography index is important in the assessment of the cervix [7]. According to the results of research of O.S. Sushkova red color (CEI 4 points) of the cervical canal and the internal os of the cervix is observed in 25.8% and 51.7% of patients with CI, respectively, yellow color (CEI 3 points) – in 63.3% and 35.8% [12]. Whereas in 60% of pregnant women with a physiological course of pregnancy without CI, these areas had a purple color (CEI 0 point). Such features indicate an increased strain of cervical tissue and its deformation by CI. The results of our study confirm the above data. All the patients with CI had

red or yellow color of the internal cervical os and cervical canal. In I group red color of the internal os was observed in 60.0% of women, yellow – in 40.0%, in the II group – respectively, in 65.0% and 35.0%. The assessment of the cervical canal according to CEI in the I group corresponded to 4 points in 55.0%, 3 points – in 45.0%, in the II group – in 70.0% and 30.0%, respectively. These indicators differed significantly from the values of women in the control group, in whom the CEI in these parts of the cervix corresponded from 0 to 2 points.

CONCLUSIONS

Cervical elastography is an effective method for assessment of the strain of cervical tissue. In women with cervical insufficiency and a history of anovulatory infertility there are considerable changes of strain in internal os and cervical canal of the cervix.

The authors declare no conflict of interest

Information about the authors

Perkhulyn Oksana Myroslavivna – Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University, 76018, Ivano-Frankivsk, Halytska Str., 2; tel.: (097) 647-18-55. *E-mail: operkhulyn@ukr.net*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0033-5156>

Pakharenko Lyudmyla Volodymyrivna – Department of Obstetrics and Gynecology Ivano-Frankivsk National University, 76018, Ivano-Frankivsk, Halytska Str., 2; tel.: (097) 430-69-21. *E-mail: ludapak@ukr.net*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4774-8326>

Відомості про авторів

Перхулін Оксана Мирославівна – Кафедра акушерства та гінекології Івано-Франківського національного медичного університету, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; тел.: (097) 647-18-55. *E-mail: operkhulyn@ukr.net*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0033-5156>

Пахаренко Людмила Володимирівна – Кафедра акушерства та гінекології Івано-Франківського національного медичного університету, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; тел.: (097) 430-69-21. *E-mail: ludapak@ukr.net*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4774-8326>

Сведения об авторах

Перхулін Оксана Мирославівна – Кафедра акушерства і гінекології Івано-Франківського національного медичного університету, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; тел.: (097) 647-18-55. *E-mail: operkhulyn@ukr.net*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0033-5156>

Пахаренко Людмила Володимирівна – Кафедра акушерства і гінекології Івано-Франківського національного медичного університету, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; тел.: (097) 430-69-21. *E-mail: ludapak@ukr.net*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4774-8326>

REFERENCES

- Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, Laiuori H, Loft A, Oldereid NB, et al. The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?' Hum Reprod Update. 2019;25(2):137-58. DOI: 10.1093/humupd/dmz001
- Fruscalzo A, Mazza E, Feltovich H, Schmitz R. Cervical elastography during pregnancy: a critical review of current approaches with a focus on controversies and limitations. J Med Ultrason. 2016;43(4):493-504. DOI: 10.1007/s10396-016-0723-z
- Henderson JJ, McWilliam OA, Newham JP, Pennell CE. Preterm birth aetiology 2004-2008. Maternal factors associated with three phenotypes: spontaneous preterm labour, preterm pre-labour rupture of membranes and medically indicated preterm birth. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(6):642-7. DOI: 10.3109/14767058.2011.597899
- Hernandez-Andrade E, Maymon E, Luewan S, Bhatti G, Mehrmohammadi M, Erez O, et al. A soft cervix, categorized by shear-wave elastography, in women with short or with normal cervical length at 18-24 weeks is associated with a higher prevalence of spontaneous preterm delivery. J Perinat Med. 2018;46(5):489-501. DOI: 10.1515/jpm-2018-0062
- Hernandez-Andrade E, Romero R, Kozrzeniewski SJ, Ahn H, Auriolles-Garibay A, Garcia M, et al. Cervical strain determined by ultrasound elastography and its association with spontaneous preterm delivery. J Perinat Med. 2014;42(2):159-69. DOI: 10.1515/jpm-2013-0277
- Li J, An Y, Zhang L, Xuan Y, Wu Q. Assessment of the Cervix Using Strain Elastography in Pregnant Women with Spontaneous Preterm Birth. Advanced Ultrasound in Diagnosis and Therapy. 2018;2(2):106-12. DOI: 10.37015/AUDT.2018.180807
- Londero AP, Schmitz R, Bertozzi S, Driul L, Fruscalzo A. Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting labor induction success: a systematic review and meta-analysis. J. Perinat. Med [Internet]. aop. 2015. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/80135736.pdf>. DOI: 10.1515/jpm-2015-0035
- Meyberg-Solomayer G, Gerlinger C, Hamza A, Schlaegel F, Takacs Z, Solomayer EF. Cervical Strain Elastography in Pregnancy and Association with Maternal Factors. Ultrascall Med. 2017;38(1):71-7. DOI: 10.1055/s-0034-1398991
- Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y, Folger SG, Boulet SL, Warner L, et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance – United States, 2016. MMWR Surveill Summ. 2019;68(4):1-23. DOI: 10.15585/mmwr.ss6804a1
- Sushkova O.S. Criteria ultrasound elastography cervical assessment in cervical insufficiency Meditsinskie novosti. 2018;5:18-21.
- Suthasmalee S, Mounghaithong S. Cervical shear wave elastography as a predictor of preterm delivery during 18-24 weeks of pregnancy. J Obstet Gynaecol Res. 2019;45(11):2158-68. DOI: 10.1111/jog.14094.
- Swiatkowska-Freund M, Preis K. Elastography of the uterine cervix: implications for success of induction of labor. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;38(1):52-6. DOI: 10.1002/uog.9021.
- Tukhbatullin MG, Yanakova KV. Ultrasound elastography capabilities in studying uterine cervix state in pregnant women of high-risk group in the first trimester of pregnancy. Kazanskiy medicinskiy zhurnal. 2016;97(4):656-61.
- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Mouzon de J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology. Human Reproduction. 2009;24(11): 2683-7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.009
- Zhang L, Zheng Q, Xie H, Du L, Wu L, Lin M. Quantitative cervical elastography: a new approach of cervical insufficiency prediction. Arch Gynecol Obstet. 2020;301:207-15. DOI: 10.1007/s00404-019-05377-5

Статья надійшла до редакції 04.04.2021

Варіабельність серцевого ритму під час лапароскопічної гістеректомії залежно від виду анестезії

С.П. Зайченко, Р.О. Ткаченко

Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика
(раніше – Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика), м. Київ

Мета дослідження: оцінювання ефективності різних варіантів анестезії при лапароскопічній гістеректомії, включаючи малоопіоїдну (МОА) та безопіоїдну анестезію (БОА), шляхом вивчення динаміки показників варіабельності серцевого ритму.

Матеріали та методи. Було обстежено 102 пацієнтки, які випадковим чином розподілені на три групи: 37 хворих, яким проводили стандартну анестезію на основі опіоїдів (контрольна група), 33 жінки – група МОА та 32 пацієнтки, у яких використовували БОА.

Результати. Проведення лапароскопічної гістеректомії супроводжується напруженням вегетативної нервової системи, особливо її симпатичної ланки. Це проявляється зростанням індексу масо-симпатичної взаємодії під час травматичного етапу операції. Найбільш суттєвими ці зміни спостерігалися у пацієнок, яким проводили стандартну та безопіоїдну анестезію, що опосередковано свідчить про недостатню стрес-протекцію цих варіантів інтраопераційного знеболювання.

Заключення. Застосування малоопіоїдної анестезії супроводжується більш значною стабілізацією показників варіабельності серцевого ритму, що свідчить про її достатній вегетативний захист при лапароскопічній гістеректомії, ніж проведення стандартної та безопіоїдної анестезії.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, малоопіоїдна анестезія, безопіоїдна анестезія, лапароскопічна гістеректомія.

Heart rate variability in laparoscopic hysterectomy depending on different types of anesthesia

S. Zaychenko, R. Tkachenko

The objective: was to evaluate the effectiveness of various anesthesia options for laparoscopic hysterectomy, including low-opioid (LOA) and opioid-free anesthesia (OFA) by studying the dynamics of heart rate variability (HRV) indicators.

Materials and methods. 102 patients were randomly assigned to 3 groups: 37 patients who received standard opioid anesthesia (control group), 33 women who received the LOA group, and 32 patients who received OFA.

Results. Laparoscopic hysterectomy is accompanied by tension of the autonomic nervous system, especially its sympathetic link, which is manifested by an increase in the index of vago-sympathetic interaction at the traumatic stage of the operation. These changes were most significant in patients who received standard and opioid-free anesthesia, which indirectly indicates insufficient stress protection of these types of intraoperative anesthesia.

Conclusions. The use of low-opioid anesthesia is accompanied by a greater stabilization of HRV indices, which indicates its sufficient autonomic protection during laparoscopic hysterectomy than standard and opioid-free anesthesia.

Keywords: heart rate variability, low-opioid anesthesia, opioid-free anesthesia, laparoscopic hysterectomy.

Варіабельність серцевого ритму при лапароскопічній гістеректомії в залежності від виду анестезії

С.П. Зайченко, Р.А. Ткаченко

Цель исследования: оценка эффективности различных вариантов анестезии при лапароскопической гистерэктомии, включая малоопиоидную (МОА) и безопиоидную анестезию (БОА), путем изучения динамики показателей вариабельности сердечного ритма.

Материалы и методы. Были обследованы 102 пациентки, которые случайным образом распределены на три группы: 37 больных, которым проводили стандартную анестезию на основе опиоидов (контрольная группа), 33 женщины – группа МОА и 32 пациентки, у которых использовали БОА.

Результаты. Проведение лапароскопической гистерэктомии сопровождается напряжением вегетативной нервной системы, особенно ее симпатического звена. Это проявляется ростом индекса масо-симпатического взаимодействия на травматическом этапе операции. Наиболее существенными эти изменения наблюдались у пациенток, которым проводили стандартную и безопиоидную анестезию, что косвенно указывает на недостаточную стресс-протекцию этих вариантов интраоперационного обезболивания.

Заклучение. Применение малоопиоидной анестезии сопровождается более значительной стабилизацией показателей вариабельности сердечного ритма, что указывает на ее достаточную вегетативную защиту при лапароскопической гистерэктомии, чем проведение стандартной и безопиоидной анестезии.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, малоопиоидная анестезия, безопиоидная анестезия, лапароскопическая гистерэктомия.

Гістеректомія є однією з найпоширеніших гінекологічних операцій, причому перевагу останнім часом надають саме лапароскопічним методам її проведення [1]. Вона вважається стандартом оперативного лікування у більшості жінок з лейоміомою матки [2]. Незважаючи на досягнення медицини та фармакології, проблема антиноцицептивного захисту пацієнтів від гострого хірургічного болю, як під час, так і

після операції, залишається невирішеною в анестезіології та хірургії [3].

Опіоїди протягом багатьох років були і залишаються «золотим стандартом» періопераційного знеболювання у більшості країн, однак їхнє застосування супроводжується цілою низкою побічних ефектів: пригнічення дихання, післяопераційна нудота та блювання (ПОНБ), свербіж, закрп тощо. Це

не тільки погіршує післяопераційний перебіг, але й збільшує вартість медичної допомоги [4].

Отже, пов'язані з опіоїдами побічні ефекти та проблема неадекватного післяопераційного знеболювання спонукають до пошуку нових методів анестезії без використання опіоїдів (безопіодна анестезія – БОА) або малоопіодної анестезії (МОА), заснованих на мультимодальному підході до періопераційного знеболювання за допомогою неопіодних анагетиків та ад'ювантів.

Добре відомо, що біль супроводжується активацією вегетативної нервової системи (ВНС), як симпатичної, так і парасимпатичної її ланок, що супроводжується змінами з боку серцево-судинної системи (ССС) і, в тому числі, частоти серцевих скорочень. У результаті численних фізіологічних і клінічних досліджень доведено можливість застосування даних вимірювання функціональних показників ССС як індикатора адаптивних реакцій цілісного організму і показника ризику розвитку захворювань.

Це стимулювало розроблення кількісних маркерів діагностики стану ВНС, серед яких найперспективнішим є вивчення варіабельності серцевого ритму (ВСР). Нині дослідження ВСР є одним із доступних неінвазивних методів спостереження за станом ВНС, який дозволяє оцінити ефективність стрес-протекції застосовуваного метода знеболювання [5].

Мета дослідження: оцінювання ефективності різних варіантів анестезії при лапароскопічній гістеректомії, включаючи МОА та БОА, шляхом вивчення динаміки показників ВСР.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 102 пацієнтки, яким проводили лапароскопічну гістеректомію і які відповідали критеріям включення до дослідження (вік від 35 до 65 років та компенсована екстрагенітальна патологія – фізичний стан пацієнток, що відповідав I–II класу за ASA).

Пацієнтки з ASA > II класу, індексом маси тіла (ІМТ) > 35 кг/м², декомпенсованою екстрагенітальною патологією, попередніми лапаротоміями, гіперчутливістю до препаратів, які застосовують під час анестезії, були виключені з дослідження.

Залежно від варіанта застосованої анестезії всі пацієнтки випадковим чином були розподілені на три групи. До I (контрольної) групи увійшли 37 жінок, яким проводили стандартну анестезію на основі опіоїдів (опіоїдбазована анестезія – ОБА); до II групи було включено 33 пацієнтки, яким проводили малоопіодну анестезію (група МОА), а до III групи входили 32 пацієнтки, яким була застосована безопіодна анестезія (група БОА).

Середній вік обстежених пацієнток становив 47,4±11,8 року (36–64 роки). ІМТ дорівнював 25,2±6,3 кг/м². Різниця у масо-ростових і вікових показниках у пацієнток всіх груп не було виявлено, що дозволило розглядати групи з різними методами знеболювання як статистично однорідні.

Усі оперативні втручання були виконані в умовах загальної анестезії зі штучною вентиляцією легень (ШВЛ) та інгаляцією севофлурану 2–2,5 об.%. Інтраабдомінальний тиск на всіх етапах операції підтримували у межах 12–15 мм рт.ст.

Протокол анестезії у I (контрольній) групі опіоїдбазованої анестезії: індукція – фентаніл 2 мкг/кг + пропофол 1,5 мг/кг + атракурія безилат 0,3 мг/кг з подальшою інтубацією трахеї та ШВЛ. Анестезію підтримували інгаляцією севофлурану 2,0–2,5 об.% та інфузією фентанілу 3–5 мкг/кг/год.

Протокол анестезії у групі МОА (II група): індукція – фентаніл 2 мкг/кг + пропофол 1,5 мг/кг + атракурія безилат 0,3 мг/кг + кетамін 12,5 мг + лідокаїн 1,0 мг/кг, потім

виконували інтубацію трахеї та ШВЛ у режимі нормовентиляції. Анестезію підтримували інгаляцією севофлурану 2,0–2,5 об.% та інфузією лідокаїну 1,0 мг/кг на 1 год і фентанілу 1,5–2 мкг/кг на 1 год. За 15 хв до закінчення операції внутрішньовенно вводили парацетамол – 1000 мг.

Протокол анестезії у групі БОА (III група): габапентин 600 мг за 2 год до операції; нефолам 20 мг внутрішньом'язово за 10 хв до операції + лідокаїн 1,0 мг/кг + інфузія дексмететомідину 1,0 мкг/кг + дексаметазон – 8 мг. Індукція: пропофол 1,5 мг/кг + атракурія безилат 0,3 мг/кг + кетамін 12,5 мг з наступною інтубацією трахеї та ШВЛ. Анестезію підтримували вдиханням севофлурану 2,0–2,5 об.% та інфузією кетаміну 0,5 мг/кг на 1 год, лідокаїну 1,0 мг/кг на 1 год і дексмететомідину 0,6 мкг/кг на 1 год. За 15 хв до закінчення операції внутрішньовенно вводили парацетамол – 1000 мг.

Аналіз ВСР проводили на апараті «Utas UM-300» (Україна), який має вбудовану систему автоматизованого аналізу ритму серця пацієнта, що дозволяло оцінювати вегетативний гомеостаз у пацієнток досліджуваних груп. Під час аналізу ВСР урахували такі показники, а саме:

- потужність наднизькочастотної складової спектра (VLF),
- потужність низькочастотної складової спектра (LF),
- потужність високочастотної складової спектра (HF),
- індекс масо-симпатичної взаємодії (LF/HF), що відображає перевагу симпатичного або парасимпатичного відділів нервової системи у регуляції серцевого ритму.

Дослідження проводили у динаміці на шести етапах:

- 1-й етап – перед операцією у стані спокою;
- 2-й етап – в операційній перед початком операції;
- 3-й етап – після індукції та інтубації;
- 4-й етап – травматичний етап (гістеректомія);
- 5-й етап – через 2 год після операції;
- 6-й етап – через 24 год після операції.

Статистичне оброблення отриманих даних здійснювали за допомогою пакета програм Statistica for Windows 6.1 (Statsoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Стан пацієнток перед операцією характеризувався збалансованістю ВНС (VLF – 440,2±228,7 мс²; LF – 197,0±122,2 мс²; HF – 157,9±104,2 мс², а LF/HF – 1,23±0,41 у.о.), що свідчило про спокійний психоемоційний стан пацієнток на цьому етапі.

Після надходження пацієнток до операційної спостерігалися певні зміни показників ВСР, що свідчили про напруження ВНС. Це було пов'язано з певним хвилюванням пацієнток в очікуванні операції. Особливо вони були значущими у жінок I та II груп, яким, на відміну від пацієнток групи БОА, не застосовували габапентин, який справляє певний заспокійливий вплив.

На цьому етапі дослідження потужність наднизької складової спектра (VLF) у групі МОА була достовірно вищою – на 28,7% (p=0,046), ніж у III групі, і достовірно не відрізнялася від показника I групи. Це свідчило про церебральний ерготропний вплив на серцевий ритм, пов'язаний, у першу чергу, з психоемоційним напруженням у пацієнток ОБА- та МОА-груп в очікуванні операції (рис. 1). Після індукції й інтубації трахеї цей показник у I та II групах знижувався, що опосередковано підтверджувало саме емоційний вплив на серцевий ритм.

Під час травматичного етапу операції спостерігалось достовірне зростання VLF у пацієнток ОБА- та БОА-груп, у той час як у жінок МОА-групи він залишався сталим, що опосередковано може свідчити про недостатню анестезію на цьому етапі у I та III групах.

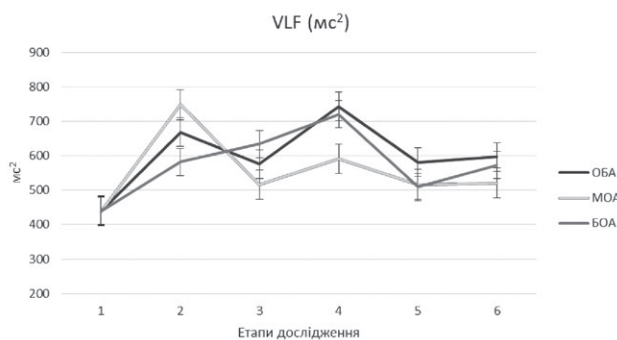


Рис. 1. Динаміка VLF на різних етапах дослідження залежно від виду анестезії

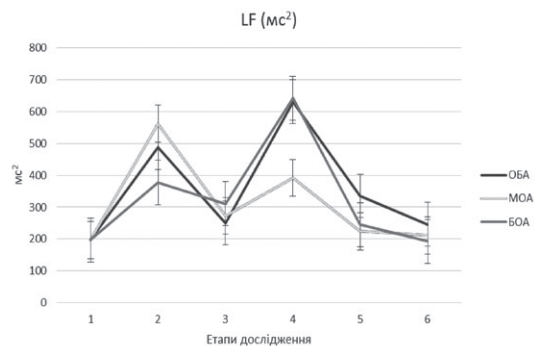


Рис. 2. Динаміка LF на різних етапах дослідження залежно від виду анестезії

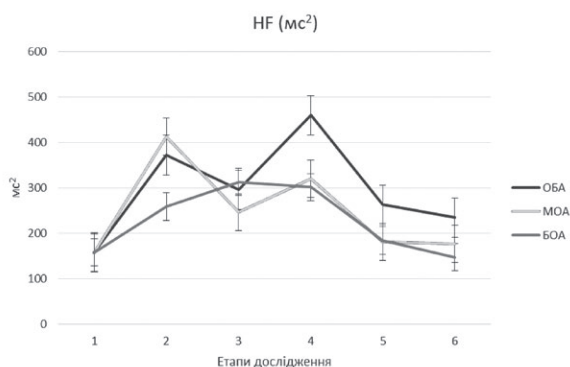


Рис. 3. Динаміка HF на різних етапах дослідження залежно від виду анестезії

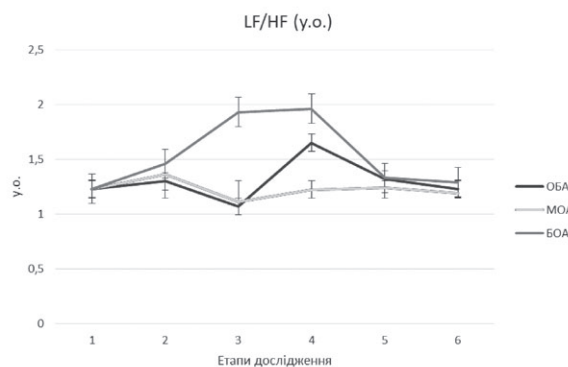


Рис. 4. Динаміка співвідношення LF/HF на різних етапах дослідження залежно від виду анестезії

Після закінчення операції – на 5-у та 6-у етапах спостереження – VLF знижувався майже до передопераційного рівня і не мав статистичної відмінності між досліджуваними групами.

Подібна динаміка спостерігалася і під час дослідження змін LF та HF (рис. 2 та 3), що свідчило про напруження як симпатичної, так і парасимпатичної ланок ВНС у жінок MOA- та OBA-груп на 2-у етапі, та OBA- і BOA-груп – під час гістеректомії.

Через 2 год після операції у пацієнок II та III групи ці показники (LF та HF) знижувалися до передопераційного рівня, а у I групі залишалися достовірно вищими, що могло опосередковано свідчити про недостатню якість післяопераційної анестезії у цих хворих. Через 24 год всі показники відповідали передопераційному рівню і не мали міжгрупової статистичних відмінностей.

Вивчення динаміки співвідношення LF/HF на різних етапах дослідження залежно від виду анестезії продемонструвало відсутність міжгрупових розбіжностей до початку операції та у післяопераційний період, однак спостерігалася статистично значущі відмінності між групами під час операції (рис. 4). Так, у пацієнок II групи цей показник був практично сталим на всіх етапах спостереження, у той час як у жінок BOA-групи після індукції він достовірно був вищий на 80,3% ($p=0,017$) та 73,8% ($p=0,031$), ніж у I та II групах відповідно.

Така сама картина зберігалася і на 4-у етапі спостереження. Так, у II групі співвідношення LF/HF було достовірно нижчим на 60,6% ($p=0,033$), ніж у III групі, і на 26,1%

($p=0,042$) порівняно з контрольною групою. Це свідчить про активацію симпатичної ланки ВНС у пацієнок BOA- та OBA-груп під час гістеректомії.

У ранній післяопераційний період (через 2 та 24 год після закінчення операції) спостерігалосся достовірно зниження усіх показників ВСР порівняно із 3-м та 4-м етапами дослідження. Усі показники ВСР на цих етапах дослідження достовірно не відрізнялись від нормальних (передопераційних) показників, що свідчить про нормалізацію діяльності вегетативної нервової системи. Це опосередковано також свідчить, що застосовувані методи анестезії у подальшому забезпечували адекватну післяопераційну аналгезію.

ВИСНОВКИ

Проведення лапароскопічної гістеректомії супроводжується напруженням вегетативної нервової системи, особливо її симпатичної ланки. Це проявляється зростанням індексу масо-симпатичної взаємодії під час травматичного етапу операції. Найбільш суттєвими ці зміни спостерігалася у пацієнок, яким проводили стандартну та безопіоїдну анестезію, що опосередковано свідчить про недостатню стрес-протекцію цих варіантів інтраопераційного знеболювання.

Застосування малоопіоїдної анестезії супроводжується більш значною стабілізацією показників ВСР, що свідчить про її достатній вегетативний захист при лапароскопічній гістеректомії, ніж проведення стандартної та безопіоїдної анестезії.

Відомості про авторів

Зайченко Станіслав Петрович – Відділення анестезіології та інтенсивної терапії Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини, 04210, м. Київ, проспект Героїв Сталінграда, 16; тел.: (068) 803-20-76. *E-mail: zaychenkostanislav@gmail.com*

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6046-8882>

Ткаченко Руслан Опанасович – Кафедра акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (050) 511-14-86. *E-mail: hexenal63@gmail.com*

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2714-8147>

Information about the author

Zaychenko Stanislav P. – Department of anesthesiology & intensive care Kyiv City Center for Reproductive and Perinatal Medicine, 04210, Kyiv, Heroes of Stalingrad Avenue, 16; tel.: (068) 803-20-76. *E-mail: zaychenkostanislav@gmail.com*

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6046-8882>

Tkachenko Ruslan O. – Department of obstetrics, gynecology & reproductology Shupyk National University of Health, 04112, Kyiv, Dorohozhytska str., 9; tel.: (050) 511-14-86. *E-mail: hexenal63@gmail.com*

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2714-8147>

Сведения об авторах

Зайченко Станіслав Петрович – Отделение анестезиологии и интенсивной терапии Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (068) 803-20-76. *E-mail: zaychenkostanislav@gmail.com*

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6046-8882>

Ткаченко Руслан Афанасьевич – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национального университета охраны здоровья имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 511-14-86. *E-mail: hexenal63@gmail.com*

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2714-8147>

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Obermair A., Armfield N.R., Graves N., Gebski V., Hanna G.B., et al. How to train practising gynaecologists in total laparoscopic hysterectomy: protocol for the stepped wedge IMAGINE trial. 2019. 9(5): e027155.
2. Chambers L.M., Carr C., Freeman L., Jernigan A.M., Michener C.M. Does Surgical Platform Impact Recurrence and Survival? A Study of Utilization of Multi Port, Single Port and Robotic-Assisted Laparoscopy in Endometrial Cancer // Surgery. Am J Obstet Gynecol S0002-9378. 2019; (19): 30654-4.
3. Ovechkin AM, Yavorovskij AG. Bezopiojdnaya analgeziya v khirurgii: ot teorii k praktike. M.: GEHOTAR-Media; 2019. 240 p.
4. Pizzi L., Toner R., Foley K. et al. Relationship between potential opioid-related adverse effects and hospital length of stay in patients receiving opioids after orthopedic surgery. Pharmacotherapy. 2012;32(6):502-14.
5. Nalesnyj ON, Snisar VI, Vagin SV. Ispol'zovanie spektral'nogo analiza variabel'nosti ritma serdca dlya ocenki ehffektivnosti stres-protekcii kombinacij analgosedacii pri adenotonzillotomiyakh u detej. Bil', zneboluyvannya i intensivna terapiya. 2007;1:34-41.

Статья надійшла до редакції 06.04.2021

Аналіз сучасних поглядів на міому матки та методи її лікування

М.Л. Кузьоменська, С.Л. Чирва

Медичний інститут Сумського державного університету МОН України

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених патогенезу, діагностиці та лікуванню міоми матки, чимало питань сьогодні залишаються неуроченими. Поява і прогресуючий ріст цього утворення є результатом цілого комплексу порушень в організмі жінки: нейрогуморальних, генетичних, запальних та інших, які пригнічують репродуктивну функцію та погіршують перебіг захворювання. Ураховуючи численність ключових факторів патогенезу і патофізіології міоми матки, лікування даного контингенту хворих повинно бути комплексним, спрямованим на раннє виявлення, лікування супутніх гінекологічних захворювань та корекцію порушень гормональних співвідношень.

Останніми десятиліттями для консервативного лікування гіперпластичних захворювань матки широко використовують гормонотерапію. Однак, за деякими даними, застосування КОК або внутрішньоматкової гормональної релізинг-системи має незначний блокувальний ефект на процеси росту міоми. Фармакотерапія захворювання може бути як етапом у передопераційній підготовці на органі, так і самостійним блоком для стабілізації вузлів та уникнення хірургічного лікування. І хоча результати консервативних методів лікування свідчать про їхню ефективність, доводиться констатувати, що основним методом терапії міоми матки залишається хірургічний.

У століття ендоскопічної хірургії ця дискусія себе не вичерпала, і сучасний підхід у лікуванні міоми матки диктує розширення показань до застосування органозберігальних операцій. Вибір їхньої методики повинен бути зваженим і визначатися розмірами, локалізацією, клінічною картиною захворювання та доцільністю збереження менструальної і репродуктивної функцій жінки. Лапароскопічна міомектомія вважається малоінвазивним та менш травматичним втручанням, зумовлює сприятливіший перебіг післяопераційного періоду, зменшення болювого синдрому. При ефективному органозберігальному хірургічному лікуванні міоми матки у жінок репродуктивного віку нормалізується менструальний цикл, відновлюється репродуктивна функція, а вагітність, як правило, настає через 1,5–2 роки після операції.

Ендоскопічні методи лікування сьогодні з успіхом застосовують як до планування вагітності, так і за її настання. У значній частині пацієнток спостерігається неускладнений перебіг вагітності і пологів, навіть за наявності множинних та невеликих вузлів. Звичайно, вагітних з міомою не можна розглядати як однорідну групу хворих, однозначно рекомендуючи всім збереження вагітності. Переважна локалізація і розміри пухлини, ступінь патологічних змін міометрія, тривалість захворювання, стан здоров'я жінки, вік жінки, яка народжує вперше, визначають різний ступінь ризику порушення перебігу вагітності і пологів для матері та плода.

Розподіл хворих на групи ризику дозволяє диференційовано вирішувати питання про доцільність збереження вагітності, проводити відповідне клініко-лабораторне обстеження і профілактичні заходи щодо попередження ускладнень.

Ключові слова: міома матки, міомектомія, ендоскопічні методи, рубець на матці, вагітність, кесарів розтин.

Analysis of modern views on the uterine fibroids and methods of its treatment

L.M. Kuzomenska, S.L. Chyrva

Despite a significant amount of research on the pathogenesis, diagnosis and treatment of uterine fibroids, many questions remain unanswered today. The appearance and progressive growth of this formation is the result of a whole complex of disorders in the female body: neurohumoral, genetic, inflammatory and others that suppress reproductive function and worsen the course of the disease. Given the number of key factors in the pathogenesis and pathophysiology of uterine fibroids, the treatment of this group of patients should be comprehensive, aimed at early detection, treatment of concomitant gynecological diseases and correction of hormonal disorders.

In recent decades, hormone therapy has been widely used for the conservative treatment of uterine hyperplastic diseases. However, according to some data, the use of COCs or intrauterine hormonal releasing system has a slight blocking effect on fibroid growth processes. Pharmacotherapy of the disease can be both a stage for preoperative preparation on the organ, and an independent unit for stabilizing the nodes and getting rid of surgical treatment. And although the results of conservative treatments indicate their effectiveness, it should be stated that the main method of treatment of uterine fibroids is surgery.

In the age of endoscopic surgery, this discussion has not exhausted itself and the modern approach to the treatment of uterine fibroids dictates the expansion of indications for organ-sparing operations. The choice of their methodology should be considered and determined by the size, location, clinical picture of the disease and the feasibility of preserving menstrual and reproductive function of women. Laparoscopic myomectomy is considered a minimally invasive and less traumatic intervention, contributes to a favorable course of the postoperative period and reduces pain. With effective organ-sparing surgical treatment of uterine fibroids in women of reproductive age, the menstrual cycle is normalized, reproductive function is restored, and pregnancies usually occur in 1.5-2 years after surgery.

Endoscopic treatments are now successfully used both for planning a pregnancy and for its onset. A significant amount of patients have an uncomplicated course of pregnancy and childbirth, even in the presence of multiple and small nodes. Of course, pregnant women with fibroids can not be considered as a homogeneous group of patients, clearly recommending the preservation of pregnancy. The predominant location and size of the tumor, the degree of pathological changes in the myometrium, the duration of the disease, the state of health of the woman, the age of the woman giving birth for the first time, determine different degrees of risk of pregnancy and childbirth for mother and fetus. The division of patients into risk groups allows to differentiate the question of the feasibility of maintaining pregnancy, to carry out appropriate clinical and laboratory examinations and preventive measures to prevent complications.

Keywords: uterine fibroids, myomectomy, endoscopic treatments, uterine scar, pregnancy, cesarean section.

Анализ современных взглядов на миому матки и методы ее лечения

М.Л. Кузьоменская, С.Л. Чирва

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных патогенезу, диагностике и лечению миомы матки, немало вопросов сегодня остаются неуроченными. Появление и прогрессирующий рост этого образования является результатом целого комплекса нарушений в организме женщины: нейрогуморальных, генетических, воспалительных и других, которые подавляют репродуктивную функцию и ухудшают течение заболевания. Учитывая многочисленность ключевых факторов патогенеза и патофизиологии миомы матки,

лечение данного контингента больных должно быть комплексным, направленным на раннее выявление, лечение сопутствующих гинекологических заболеваний и коррекцию нарушений гормональных соотношений.

В последние десятилетия для консервативного лечения гиперпластических заболеваний матки широко используют гормонотерапию. Однако, по некоторым данным, применение КОК или внутриматочной гормональной рилизинг-системы имеет незначительный блокирующий эффект на процессы роста миомы. Фармакотерапия заболеваний может быть как этапом в предоперационной подготовке на органе, так и самостоятельным блоком для стабилизации узлов и избежания хирургического лечения. И хотя результаты консервативных методов лечения свидетельствуют об их эффективности, приходится констатировать, что основным методом терапии миомы матки остается хирургический.

В век эндоскопической хирургии эта дискуссия себя не исчерпала, и современный подход в лечении миомы матки диктует расширение показаний к применению органосохраняющих операций. Выбор их методики должен быть взвешенным и определяться размерами, локализацией, клинической картиной заболевания и целесообразностью сохранения менструальной и репродуктивной функций женщины. Лапароскопическая миомэктомия считается малоинвазивным и менее травматичным вмешательством, способствует благоприятному течению послеоперационного периода, уменьшению болевого синдрома. При эффективном органосохраняющем хирургическом лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста нормализуется менструальный цикл, восстанавливается репродуктивная функция, а беременность, как правило, наступает через 1,5–2 года после операции.

Эндоскопические методы лечения сегодня с успехом применяют как при планировании беременности, так и при ее наступлении. У значительной части пациенток наблюдается неосложненное течение беременности и родов, даже при наличии множественных и небольших узлов. Конечно, беременных с миомой нельзя рассматривать как однородную группу больных, однозначно рекомендуя всем сохранение беременности. Преимущественная локализация и размеры опухоли, степень патологических изменений миометрия, длительность заболевания, состояние здоровья женщины, возраст женщины, рожавшей впервые, определяют разную степень риска нарушения течения беременности и родов для матери и плода.

Разделение больных на группы риска позволяет дифференцированно решать вопрос о целесообразности сохранения беременности, проводить соответствующее клинико-лабораторное обследование и профилактические мероприятия по предупреждению осложнений.

Ключевые слова: миома матки, миомэктомия, эндоскопические методы, рубец на матке, беременность, кесарево сечение.

Серед усіх складових здоров'я репродуктивне здоров'я жінки має ключове значення для благополуччя не тільки самої жінки та її сім'ї, але й суспільства загалом. Репродуктивний потенціал – це рівень фізичного і психічного стану окремої людини, який в оптимальному випадку дозволяє відтворювати здорове потомство та забезпечувати баланс репродуктивного здоров'я [1, 2]. Тому збереження здоров'я жінки та її репродуктивної функції є основним завданням у практиці акушера-гінеколога.

Одним з найпоширеніших доброякісних пухлин жіночих статевих органів у групі жінок репродуктивного віку (15–45%) є міома матки, посідаючи після запальних процесів органів малого таза друге місце у структурі гінекологічної патології [3]. Основними чинниками ризику виникнення міоми матки вважають вік жінки більше 30 років, супутні гінекологічні захворювання, гіперменструальний синдром, більше двох абортів в анамнезі [4]. Особливу настороженість викликає ріст даної патології останніми роками серед жінок раннього репродуктивного віку, адже міома матки у жінок фертильного віку призводить до порушення репродуктивної функції [5]. Так, частота первинного безпліддя у цих хворих коливається від 18 до 24%, а вторинного – у межах 25%, через що збереження репродуктивної функції у жінок на фоні міоми матки, особливо після міомектомії, набуває вже соціальної значущості [6].

Зв'язок патогенезу міоми матки з безпліддям та іншими порушеннями репродуктивної системи постійно вивчається. З одного боку, міому матки можна розглядати як гормонозалежну гіперплазію і результат патологічної регенерації міометрія, порушення якого виникли через запалення та механічні фактори у жінок фертильного віку [7]. За іншого боку, доведено, що міома матки – захворювання з високим проліферативним потенціалом, спричинене порушеннями балансу молекулярно-біологічних регуляторів апоптозу [8].

У зв'язку з цим міома матки є типовою гормонозалежною доброякісною пухлиною з анахронною гіперстимуляцією естрадіолом камбіальних елементів судинної системи міометрія. При цьому гіперестрогенія змінює морфофункціональний стан на патологічному фоні локального гормонального гомеостазу матки [9]. Існує думка, що естрогени та прогестерон беруть участь у патогенезі лейомиом шляхом генної регуляції. У свою чергу, прогестерон справляє проліферативний ефект завдяки індуванню факторів росту та їхніх відповідних рецепторів [10].

Привертає увагу той факт, що частота спадкової обтяженості міомою матки становить 14,4–51,6% (тип успадкування

має полігенно-мультифакторне походження). Констатовано, що ризик можливого виявлення пухлини у найближчих родичів майже у 2 рази перевищує частоту міом матки у жіночій популяції [11].

Важлива роль у патогенезі розвитку міоми матки належить центральним механізмам гіпофізарної регуляції. Так, соматотропний гормон може ініціювати процес розвитку пухлини. Типовий приклад – частий розвиток міоми матки у пацієнток з акромегалією. Наявність мРНК-рецептора соматотропного гормону до тканин міоми і міометрія підтверджує можливість безпосередньої дії соматотропного гормону на міометрій, тоді як раніше вважалося, що тканини матки стимулює інсуліноподібний фактор росту, який синтезується у печінці [12, 13].

Уже на початку XXI століття у жінок фертильного віку був виявлений гормональний дисбаланс тропних гормонів за наявності міоми матки [14]. Причому доведено, що до 36-річного віку основну роль у розвитку патології відіграють не статеві гормони, а пролактин і тиреотропний гормон, а після 36 років велике значення набувають статеві стероїди.

Серед екзогенних факторів утворення міоми матки особливу увагу приділяють інфекційному фактору [15]. При бактеріоскопії зрілих міоматозних вузлів виявлено підвищений вміст асоціації мікробної флори порівняно з незмінною тканиною матки. Так, у субмукозних вузлах частіше виявляли *Chlamidia trachomatis*, а у субсерозних – *Ureaplasma urealyticum* [16].

Отже, поява і прогресуючий ріст міоми матки є результатом цілого комплексу порушень в організмі жінки: нейрогуморальних, генетичних, запальних та інших, які пригнічують репродуктивну функцію та погіршують перебіг захворювання.

За локалізацією міоматозні вузли поділяють на:

- між'язові (інтрамуральні або інтерстиціальні),
- підочеревинні (субсерозні),
- підслизові (субмукозні).

Крім того, розрізняють атипові форми:

- зашийкову,
- передшійкову,
- заочеревинну,
- надочеревинну,
- парацервікальну,
- міжзв'язкову.

Клінічними проявами міоми матки у жінок найчастіше є больовий синдром, гіперполіменорея, анемія, порушення функції суміжних органів, безпліддя та ускладнений перебіг

вагітності, якщо вона настала. При виникненні таких ускладнень, як перекут ніжки вузла, інфаркт або некроз вузла, може виникнути картина гострого живота. Для діагностики хвороби проводять гінекологічне та ультразвукове дослідження, за необхідності – гістеро- або лапароскопію, а також ультразвукову доплерографію маткових судин [17].

Ураховуючи численність ключових факторів патогенезу і патофізіології міоми матки, лікування пацієнток з даною патологією повинно бути комплексним, спрямованим на раннє виявлення, лікування супутніх гінекологічних захворювань та корекцію порушень гормональних співвідношень [18].

Останніми десятиліттями для консервативного лікування гіперпластичних захворювань матки використовують гормонотерапію, застосовуючи гестагени норстероїдного типу та/або антигонадотропіни [19, 20]. Однак, за деякими даними, застосування цих препаратів у пацієнток з міомою справляє незначний блокувальний ефект на процеси росту міоми [21]. Незважаючи на це, фармакотерапія міоми матки може бути як етапом для передопераційної підготовки до консервативно-пластичних або радикальних операцій на органі, так і самостійним блоком для стабілізації вузлів та уникнення хірургічного лікування [6, 22].

Окрім прогестагенів і антигонадотропінів у сучасній практиці для консервативної терапії міоми матки активно застосовують антиестрогени, антипрогестини, антагоністи гонадотропних релізинг-гормонів (ГнРГ), пролонговані контрацептиви, агоністи ГнРГ, а також високоселективні блокатори ароматази, селективні модулятори прогестеронових рецепторів [19, 22]. Агоністи ГнРГ приводять до зменшення розмірів міоми і ліквідації менорагії. І хоча деякі дослідження доводять, що після відміни препаратів може спостерігатись відновлення патологічного процесу, довготривала терапія ними у пременопаузальний період (але не довше 6 міс для запобігання побічних ефектів – остеопорозу, вегетосудинних порушень та ін.) може слугувати альтернативою гістеректомії (ГЕ) [23].

Не одне десятиліття у всьому світі активно та успішно застосовують комбіновані оральні контрацептиви (КОК), які крім своєї основної контрацептивної дії справляють багато корисних ефектів, у числі яких можливість стабілізувати ріст міоматозних вузлів не більше 2 см, оскільки сучасні прогестагени третього покоління не провокують розвиток виражених проліферативних процесів. Використання КОК або внутрішньоматкової гормональної релізинг-системи є адекватним і доведеним методом терапії міоми матки невеликих розмірів [22, 24].

У морфогенезі міоми матки виділяють три стадії:

- 1-а стадія – утворення активних зон росту навколо тонкостінних судин в міометрії з активованим клітинним метаболізмом;
- 2-а стадія – ріст пухлини без ознак диференціювання;
- 3-я стадія – ріст пухлини з диференціюванням і визірванням [8].

Цей поділ має чітке патофізіологічне обґрунтування, оскільки у фазі функціональних порушень гормональна консервативна терапія буде ефективною. І в клінічній практиці з'являється все більше прихильників диференціації міоми за розмірами вузла. При так званих малих вузлах, діаметр яких не перевищує 2 см, показані КОК для стабілізації і профілактики росту. При «середніх» (2,5–4 см) вузлах на першому етапі доцільні агоністи ГнРГ для зменшення розмірів вузлів з наступним переходом на підтримувальну терапію КОК. І тільки коли розміри вузлів перевищують 4 см і починається фаза анатомічних порушень, показане хірургічне лікування, оскільки застосування будь-яких гормональних препаратів буде неефективним [20, 22].

Незважаючи на численність консервативних методів лікування, включаючи і гормональні, доводиться констату-

вати, що основним методом терапії цього новоутворення залишається хірургічний. Дотепер ГЕ є основним методом лікування міоми матки і виконується у 75–80% випадків [19]. Однак зайвий радикалізм у лікуванні більшості жінок з цією патологією явно не обґрунтований. Питома вага міомектомії обчислюється десятими частками відсотків від загального числа оперативних втручань, що не виправдано [25].

У століття ендоскопічної хірургії ця дискусія себе не вичерпала, і сучасний підхід до лікування міоми матки диктує розширення показань до застосування органозберігальних операцій. Вибір їхньої методики повинен бути зваженим і визначатись розміром, локалізацією, клінічною картиною міоми та доцільністю збереження менструальної і репродуктивної функцій. Аналіз результатів лікування пацієнток, яким виконано лапароскопічні і лапаротомічні міомектомії, а також емболізацію маткових артерій (ЕМА), доводить ефективність реконструктивних операцій у збереженні репродуктивної функції жінки, адже частота настання вагітності після лапароскопічної методики дорівнює 60%, після лапаротомічної – 80,6%, після ЕМА – 23,8% [26].

Міомектомія, виконана лапароскопічним доступом, вважається малоінвазивним та менш травматичним втручанням, незважаючи на непрямі недоліки даної методики (деяке збільшення тривалості операції і дорожнеча інструменту) [6, 8, 17, 26]. Особливості техніки лапароскопічної міомектомії значною мірою залежать від локалізації вузлів, їхніх розмірів та кількості. Міомектомію проводять у чотири етапи:

- 1) відсікання і вилучення міоматозних вузлів;
- 2) закриття дефектів міометрії;
- 3) видалення міоматозних вузлів;
- 4) гемостаз і санація черевної порожнини [17].

Лапароскопічна міомектомія як менш травматична порівняно з лапаротомічною зумовлює сприятливіший перебіг післяопераційного періоду. Наркотичні анагетіки застосовують, як правило, тільки у першу добу після операції. Антибактеріальні препарати призначають за показаннями. Тривалість перебування у стаціонарі коливається від 2 до 7 діб, а повне відновлення працездатності настає через 2–4 тиж.

У разі видалення міоматозних вузлів через кольпотомічний розріз пацієнткам радять протягом 4–6 тиж утримуватись від статевого життя. Контрацепція після накладання серозно-м'язових швів має тривати 3 тиж, а у разі пошарового ушивання стінки матки двома рядками швів – протягом 6 міс. Вибір методу контрацепції залежить від супутніх гінекологічних та соматичних захворювань.

Сьогодні, на фоні зростання тенденції до органозберігальних втручань, розширюються вікові показання при виконанні реконструктивно-пластичних операцій на матці, які зберігають здатність жінок реалізувати свої репродуктивні плани. При ефективному органозберігальному хірургічному лікуванні міоми матки у жінок репродуктивного віку відбувається нормалізація менструального циклу у 92,2% пацієнток, зниження больового синдрому – у 93,2%, відновлення репродуктивної функції – у 67,7% жінок. Як правило, вагітність настає через 1,5–2 роки після операції [26].

Частота настання вагітностей у жінок після лапароскопічних міомектомій статистично значуще вище порівняно з групою лапаротомічних втручань [8]. При цьому значна роль належить адекватній реабілітації, яку слід починати ще у хірургічному стаціонарі і продовжувати амбулаторно, – це профілактика запальних процесів у малому тазі після операції, попередження рецидиву міоми, зниження ризику виникнення дисгормональних захворювань органів-мішеней [20].

Технічний прогрес привів до розроблення методики роботоасистуваної лапароскопічної міомектомії, яка у найближчій перспективі дозволить розширити можливості ендоскопічної хірургії. При лапароскопії є можливість ви-

конання лазерної коагуляції міоматозних вузлів (міолізу). При цьому вузол зменшується практично на третину. Однак ризик виникнення спайкового процесу обмежує застосування даного методу. У світовій практиці вже впроваджена методика ультразвукової (УЗ) абляції (High intensive focused ultrasound – HIFU). У ході сонікації відбувається локальне прогрівання вузла аж до термічної коагуляції. Методика підкуповує своєю неінвазивністю і можливістю проведення амбулаторно [27].

Також альтернативою хірургічному лікуванню міоми матки може слугувати ЕМА, за якої у 80% пацієнток зменшується, а у 20% повністю купірується симптоматика [19]. Переваги ендovasкулярної методики, порівняно з іншими методами лікування міоми матки, досить очевидні – низька травматичність, відсутність наркозу, мінімальна крововтрата, лікувальний вплив на всі вузли при множинній міомі, висока ефективність, зменшення числа симптомів захворювання і короткі терміни реабілітації хворих [28].

У джерелах інформації описані випадки настання вагітності після проведеної ЕМА і продемонстровано, що даний метод практично не впливає на перебіг вагітності та пологів [29, 30]. Але незважаючи на доступність та малоінвазивність даного методу, через недостатню кількість віддалених результатів і суперечливості даних його пріоритетність щодо лікування безпліддя залишається під сумнівом.

Сьогодні населення України живе в умовах порушення механізму самовідтворення, погіршення не лише кількісних, а й якісних характеристик здоров'я через економічну нестабільність, зниження народжуваності та високого рівня загальної смертності [31]. Тому проблеми охорони репродуктивного здоров'я набувають особливого значення. Сучасна вітчизняна демографічна ситуація характеризується скороченням чисельності населення, його старінням, низькою народжуваністю, зменшенням частки жінок репродуктивного віку (18–49 років), підвищенням частоти ускладнень і патологій під час вагітності та пологів. На це впливає не тільки незадовільний загальний стан здоров'я, але й високий рівень поширеності хронічних неінфекційних захворювань, що, безперечно, значною мірою залежить від економічних та соціально-психологічних чинників [32].

Отже, необхідно відроджувати спрямованість акушерів-гінекологів на збереження репродуктивної функції при хірургічному лікуванні жінок з міомою матки, коли високопрофесійне оцінювання ситуації і правильна передгравідарна підготовка допоможуть підвищити репродуктивний потенціал жінок у тих випадках, коли він вважався втраченим.

Міома матки – найбільш поширена пухлина репродуктивного тракту, яка поєднується з вагітністю. За останнє десятиліття частота поєднання міоми і вагітності зросла від 6 до 20% [33]. Характерною особливістю вагітних з міомою є те, що до 2/3 цих пацієнток – першовагітні, при цьому 67–75% з них у віці понад 30 років. Саме ті 25–33% пацієнток до 30-річного віку, можливо, мають генетичну схильність до виникнення гормонозалежних пухлин, зокрема і до міоми матки. Патологія реалізується через зміни обміну речовин в організмі жінки, при цьому схильність і індукція цих змін виникають ще внутрішньоочеревинно, що потім проявляється підвищенням частоти виявлення міоми у популяції [3]. У цих самих пацієнток спостерігаються і швидкий ріст пухлини (за рахунок порушення механізмів апоптозу та ін.), і максимальна частота ускладнень вагітності, які пов'язані з міомою.

Отже, формується група ризику щодо виникнення акушерських ускладнень за наявності міоми матки: першовагітні пацієнтки віком після 30 років, у яких відзначається швидкий ріст міоми або вперше виявлена міома великих розмірів (понад 7–8 см), з порушенням функції ендокринних органів в анамнезі, гіперандрогенією, кістозними змінами яєчників [17].

Протягом останніх десятиліть у світі поширена тенденція до збільшення віку, у якому відбуваються перші пологи. Оскільки до 90-х років ХХ століття до моменту діагностики міоми матки жінка зазвичай виконувала «індивідуальну» репродуктивну програму (у віці до 30 років вже мала двох дітей), то частота поєднання міоми матки і вагітності була невисокою, а такі випадки входили до розряду унікальних і заслуговували на особливу увагу акушерів. У сучасних умовах пацієнтки пізно (після 30–35 років) планують народження дитини, і відповідно до цього віку за наявності генетичної схильності під впливом зовнішніх і внутрішніх чинників у них може реалізуватися можливість виникнення міоми.

Коли йдеться про вплив міоми матки на перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду, лікар повинен, перш за все, урахувати локалізацію міоматозних вузлів (субмукозні, субсерозні, інтерстиціальні, шийкові, шийково-перешийкові, інтралігаментарні) та їхні розміри. Великі розміри вузла зменшують об'єм малого таза, перешкоджають проходженню плода пологовыми шляхами, можуть супроводжуватися симптомами його перекучення або некрозом внаслідок недостатнього живлення вузла у разі стиснення ніжки між стінкою таза і маткою, чинять тиск на матку. Ускладнення, які виникали до вагітності і були пов'язані з наявністю міоматозних вузлів (некроз вузла з його інфікуванням), також негативно впливають на вагітність та пологи.

Більшість оперуючих акушерів-гінекологів визнають, що найсприятливішим є прогноз щодо настання вагітності після лапароскопічних втручань. Зроблено висновок, що міцна лігатурна фіксація країв операційної рани на матці при міомектомії є обов'язковою умовою, яка забезпечує повноцінне відновлення стінки матки та її функції під час вагітності. Осць чому слід визнати справедливим, що за наявності достатнього досвіду і необхідного оснащення операційної лапароскопічна міомектомія є ефективним та безпечним видом хірургічного лікування міоми у пацієнток, які планують вагітність. Мета даної операції – формування повноцінного, спроможного рубця на матці [34].

При множинних міомах з розмірами вузлів понад 7–8 см краще надати перевагу лапаротомічному доступу, при цьому зменшуючи ризик розриву матки при наступній вагітності [28].

Ендоскопічні методи лікування сьогодні успішно застосовують як до планування вагітності, так і за її настання. Розроблені показання, особливості хірургічної тактики й анестезії, передопераційна підготовка і реабілітація [35]. Особливу увагу приділено необхідності створення сприятливих умов для репарації тканин, профілактики гнійно-септичних ускладнень, формування повноцінного рубця на матці, ліквідації загрози переривання вагітності, покращання матково-плацентарного кровотоку у ранній післяопераційний період, а також проведення подальшої комплексної післяопераційної реабілітації з включенням агоністів гонадоліберину. Це дозволить жінкам репродуктивного віку зберегти дітородну функцію.

У значній частині пацієнток (до 75%) спостерігається неускладнений перебіг вагітності і пологів, навіть за наявності множинних та невеликих (до 3 см) вузлів [33]. Також можливо зберегти вагітність при значно більших розмірах вузлів, якщо вони розташовуються у тілі або дні матки. Разом з цим, частина дослідників вважає, що вагітність з міомою супроводжується підвищеною частотою невиношування і недоношування вагітності (до 30–75%) за рахунок деформації порожнини матки та гормональної дисфункції яєчників (недостатності жовтого тіла з формуванням недостатності децидуальної тканини та хоріона при подальшому розвитку плацентарної недостатності) [3, 6, 7, 13].

Має значення підвищення скоротливості (активності і збудливості) міоматозно зміненої матки при недостатній здатності її до розслаблення. При міомі матки виникають значні зміни кровообігу у матці, що призводить до порушення живлення вузлів, викиду біологічно активних речовин, спазму судин міо- і ендо-

метрія, тобто до погіршення умов імплантації плідного яйця, виникнення дегенеративних змін у нервових закінченнях. У ділянках, розташованих над пухлиною, можливі вогнищева або дифузна атрофія ендометрія, крововиливи, розширення вен у базальному і функціональному шарі ендометрія.

Частота мимовільного переривання вагітності достовірно не пов'язана з особливостями пухлини, її розмірами, локалізацією, ступенем тяжкості міоматозних змін матки. Це ще раз свідчить про спільність (тобто про однобічну спрямованість з різною мірою пенетрантності та експресивності) змін, що відбуваються за наявності міоми матки [7]. Орган уражається внаслідок ураження усього організму на генетичному і нейроендокринному рівнях, а частота виникнення і ступінь тяжкості ускладнень вагітності залежатиме від стану компенсації як усього організму (наприклад підвищена частота прееклампсії), так і від змін на органному рівні (наприклад, порушення живлення вузла – підвищене продукування біологічно активних речовин – підвищена активність міометрія – підвищена частота невиношування). Саме компенсація стану усього організму забезпечує сприятливий перебіг вагітності і пологів [15].

Специфічне ускладнення у вагітних з міомою – порушення кровопостачання (живлення) міоматозних вузлів, клінічним проявом якого є больовий синдром, що спостерігається у 40–90% [35]. Причини больового синдрому: подразнення парієтальної очеревини, яка покриває підчеревинні вузли, напруження капсули пухлини, порушення крово- і лімфообігу при стисненні пухлини або перекруті ніжки вузла, виникнення лімфостазу і порушення капілярного кровообігу, що може зумовити збільшення розмірів пухлини. У цьому разі слід рекомендувати використання препаратів, які підвищують тонус вен та посилюють лімфообіг під час вагітності [36].

Вплив вагітності на ріст вузлів й до сьогодні залишається дискусійним питанням. Так, деякі автори вважають, що вагітність сприяє росту вузлів за рахунок посилення кровонаповнення матки і наявності набряку вузлів у зв'язку з процесами гіпертрофії та гіперплазії м'язової і сполучної тканини, які властиві вагітності [37]. Згідно з іншою точкою зору, розвиток вагітності не завжди впливає на збільшення розмірів міоми. Деякі автори відзначають, що ріст вузлів спостерігається у першій половині вагітності, а після 20 тиж їхні розміри стабільні [38].

Можливими причинами того, що одні вузли збільшуються під час вагітності, а інші – ні, точніше, спостерігається зміна їхніх розмірів, є різний ступінь порушення кровопостачання; неоднорідність дії гормонів на міоматозні вузли, які розташовані у різних шарах міометрія, що зумовлює різну функціональну активність його шарів [8]. Кожний шар міометрія має специфічний, властивий лише йому тип спонтанної активності. Такі особливості гормонального впливу зумовлюють певні зміни включених у той або інший шар міометрія міоматозних вузлів, через що деякі вузли збільшуються у розмірах, а інші залишаються без змін.

Отже, неоднорідність змін міоматозних вузлів під час вагітності, можливо, зумовлена їхньою різною будовою (перевагою сполучної, фіброзної або м'язової тканини) і розташуванням відносно до шарів і відділів матки (дистальний, проксимальний) [17].

У вагітних з міомою матки можуть бути добре розвинені адаптаційні і компенсаторні механізми: до 2/3 вагітних мають неускладнений перебіг I триместра, зокрема, соматично здорові вагітні віком до 35 років із субсерозно розташованими вузлами невеликих розмірів під час вагітності (до вагітності розміри матки – до 8–9 тиж, найбільший розмір вузла – до 4 см), при невеликій тривалості захворювання (до 5 років).

У II триместрі найменші ризики порушення перебігу вагітності за наявності міоми матки спостерігаються при субсерозній локалізації вузлів, невеликих розмірах пухлини і незначній тривалості захворювання. Аналогічно соматично здоровим вагітним у жінок з міомою матки у перших двох триместрах спостерігається синхронний й інтенсивний ріст плода і плаценти [39].

Ускладнений перебіг III триместра вагітності спостерігається у кожній третій пацієнтки (середній вік – 36–37 років) з розмірами вузлів 8–8,5 см (найбільший) і тривалістю захворювання 5–6 років [40]. У цей період вагітності привертає увагу підвищення частоти емоційної напруженості, постійне відчуття тривожності, дратівливості, стомлюваності, невпевненість у сприятливому результаті пологів. Найбільш поширені ускладнення III триместра вагітності з міомою:

- загроза передчасних пологів – до 20% (частіше у жінок з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, які народжують вперше);
- прееклампсія/еклампсія – до 12%;
- анемія вагітних – 12%;
- біль у ділянці міоматозних вузлів – до 15%;
- затримка росту плода – у 25–33% [33].

Часте поєднання загрози переривання із затримкою росту плода у вагітних з міомою – це свідчення провідної ролі порушень матково-плацентарного кровообігу. При захворюваннях матері можуть спостерігатися аномальна імплантація і плацентация, порушення структурної повноцінності плаценти, її ділянок та окремих елементів. Наслідком цих патологічних змін є зниження основних функцій плаценти, тобто плацентарна недостатність [40].

Результати досліджень особливостей перебігу пологів при міомі матки досить суперечливі. Не завжди вдається визначити залежність частоти і характеру ускладнень від ступеня тяжкості міоматозних змін матки та величини вузлів. У більшості жінок пологи відбуваються фізіологічно через природні пологові шляхи. Навіть за наявності субмукозних вузлів інколи не буває жодних ускладнень [37]. На думку інших авторів, при міомі матки частота ускладнень під час пологів висока і становить 35–80% (здебільшого при великих розмірах пухлини, міжм'язових і субмукозних вузлах). Найчастіше у роділь з міомою матки спостерігається передчасне та раннє вилиття навколоплідних вод (30–40%) та аномалії пологової діяльності (20–40%) [17, 29, 35].

Найбільш грізне ускладнення під час пологів у жінок з міомою – розрив матки. Його причинами є зменшення товщини стінки матки при міжм'язовому розташуванні вузла, локалізація міоми у нижньому сегменті або шийці матки, коли вузол перешкоджає просуванню плода. Можливість розриву матки після міомектомії зумовлена характером і об'ємом операції, ускладнення перебігом післяопераційного періоду.

Створюють передумови для неспроможності рубця такі клінічні ситуації: видалення міжм'язово розташованих вузлів, розтин порожнини матки під час операції, наявність запальних та склеротичних змін у міометрії. У зоні рубців на матці часто знаходять виражені структурні зміни міометрія: локальний склероз, дифузне розростання сполучної тканини, зменшення товщини і дегенерацію міофібрил, хоріоамніоніт [17].

Деякі автори вважають кесарів розтин (КР) єдиним прийнятним методом розродження у жінок з рубцем міометрія після міомектомії [41]. У той самий час у вагітних з рубцем на матці після лапароскопічної міомектомії, яким була виконана планова операція КР, інтраопераційно не було зафіксовано ознак неспроможності і розбіжності рубців [42].

Показання до КР у жінок з міомою: наявність неповноцінного рубця після раніше проведеної міомектомії, ускладнений перебіг післяопераційного періоду, видалення великих міжм'язових і множинних (до 10) вузлів. У частини пацієнток показаннями до КР може бути клінічно вузький таз, основною причиною якого були розгинальні передлежання і асинклітичне вставлення головки плода (у тому числі при нормальній формі і розмірах таза). Більше ніж у третини пацієнток КР виконується за поєднаними акушерськими показаннями: вік жінок, які народжують вперше, передчасне відходження навколоплідних вод, відсутність достатньої біологічної готовності організму до пологів, наявність тазового передлежання [43].

Техніка КР, як правило, типова – у нижньому сегменті поперечним розтиним, рідше – істміко-корпоральний КР з наступною стерилізацією. Показання до видалення матки під час КР: множинна міома матки, підслизова локалізація і центрипетальний напрямок росту пухлини, шийкове розташування міоматозних вузлів [36, 40].

Під час КР недоцільно проводити розширення об'єму операції у формі міомектомії у зв'язку з високим ризиком гнійно-септичних та тромбоемболічних ускладнень. Видалення цих вузлів створює передумови для неспроможності післяопераційного рубця, не усуває супутніх міомі функціональних порушень у системі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники–матка і не виключає рецидиву захворювання [44].

Оцінюючи структуру показань до планового КР, можна стверджувати, що основним є рубець на матці. Частота КР у вагітних з рубцем на матці становила 22% від загальної кількості операцій у 2015 році, 23,1% – у 2016 році, 23,9% – у 2017 році та 32,5% – у 2018 році. Зростання даного показника можна пояснити малою кількістю вагінальних пологів у жінок з рубцем на матці, які вимагають від лікувального закладу достатніх діагностичних можливостей і високої кваліфікації лікарів [43].

У післяпологовий період зберігається порушення гемодинаміки міоматозно зміненої матки, яке проявляється у зменшенні та уповільненні артеріального кровообігу, підвищенні судинного тону, венозному застої. Правильному процесу післяпологової інволюції міоматозно зміненої матки сприяє застосування окситоцину у поєднанні зі спазмолітиками, тривале використання яких є важливим чинником у попередженні некрозу вузлів. При раціональному веденні післяпологового періоду у хворих з міомою матки кількість післяпологових ускладнень, у тому числі інфекційних, не перевищує частоту ускладнень серед породіль без міоми матки [45].

Результати спостережень у перші 1–3 роки після пологів свідчать про сприятливий вплив гестаційного процесу і післяпологової інволюції матки на стабілізацію і зменшення розмірів вузлів. Випадки відсутності росту міоми у жінок у віддалені після пологів терміни (5–8 років) і зменшення розмірів пухлини є безсумнівними доказами щодо припустимості вагітності, а у низки хворих – і про сприятливий її

вплив на припинення подальшого розвитку міоми матки [39]. Більшою мірою це стосується до жінок з неускладненим перебігом вагітності, розродженням через природні пологові шляхи, при збереженні функції лактації. Подальший ріст пухлини спостерігається у 10–12% обстежених, переважно у жінок, які мали порушення лактації, що свідчить про необхідність збереження лактації, яка сприяє інволюції міоми матки [46, 47].

Звичайно, вагітних з міомою не можна розглядати як однорідну групу хворих, однозначно рекомендуючи всім збереження вагітності. Переважна локалізація і розміри пухлини, ступінь патологічних змін міометрія, тривалість захворювання, стан здоров'я жінки, вік жінки, яка народжує вперше, визначають різний ступінь ризику перебігу вагітності і пологів для матері і плода. Розподілення хворих на групи ризику дозволяє диференційовано вирішувати питання про доцільність збереження вагітності, проводити відповідне клініко-лабораторне обстеження і профілактичні заходи щодо попередження ускладнень.

ВИСНОВКИ

Отже, аналіз сучасних інформаційних даних доводить, що за останні десятиліття накопичений певний багаж знань щодо репродуктивної функції жінок з міомою матки, структури рубця на матці після міомектомії і вибору методу розродження.

Сьогодні більшість вітчизняних і зарубіжних акушерів-гінекологів надають перевагу лапароскопічному доступу з використанням дворядних швів або коагуляції. І хоча вагітність, пологи і післяпологовий період у пацієнток з міомою матки створюють певну небезпеку для матері і плода, диференційований підхід до рекомендації збереження вагітності у жінок з різними клінічними проявами захворювання, ведення вагітних відповідно до груп ризику, ретельне спостереження за розвитком вагітності, вживання патогенетично обґрунтованої профілактики і лікування ускладнень сприятимуть значному зниженню їхньої частоти у матері і майбутньої дитини, зменшенню кількості оперативних втручань, поліпшенню показників перинатальної захворюваності та смертності.

Відомості про авторів

Кузьоменська Марина Леонідівна – Кафедра акушерства та гінекології медичного інституту Сумського державного університету МОН України, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

Чирва Сергій Леонідович – Кафедра акушерства та гінекології медичного інституту Сумського державного університету МОН України, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

Information about the authors

Kuzomenska Maryna L. – Department of Obstetrics and Gynecology, Sumy State University Medical Institute, Ministry of Education and Science of Ukraine, 40007, Sumy, 2 Rymskogo-Korsakova Str. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

Chyrva Sergii L. – Department of Obstetrics and Gynecology, Sumy State University Medical Institute, Ministry of Education and Science of Ukraine, 40007, Sumy, 2 Rymskogo-Korsakova Str. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

Сведения об авторах

Кузьоменская Марина Леонидовна – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского института Сумского государственного университета МОН Украины, 40007, г. Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

Чирва Сергей Леонидович – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского института Сумского государственного университета МОН Украины, 40007, г. Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Gruzeva TS. Innovative essence and strategic and practical potential of the new European Health Policy 2020. Bulletin of problems of biology and medicine. 2014;3, 1(110):25-33.
- Slabkiy GO. The Public Health System: A Vision for the World Health Organization. Journal of the Deputy Chief Physician. 2016;5(16):51-61.
- Rozhkovskaya NN, Zhelezov DM, Kossei TV. Prediction of recurrence of uterine fibroids during pregnancy. Bulletin of Scientific Research, 2017;(2). [Internet] <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2017.2.7848>
- Sergeiko IV, Lyutsko W, Lyutsko W. Prevention of reproductive health disorders in women under the age of 40. Basic research. 2014;4(2):350-4.
- Babaeva NA, Ashrafyan LA, Antonova IB, Aleshikova OI, Ivashina SV. The role of hormonal disorders in the carcinogenesis of tumors of the female reproductive system. Obstetrics and gynecology: news, opinions, training. 2017;1:76-82.
- Vdovychenko YuP, Kuzomenska ML. Reproductive consequences of reconstructive plastic surgery for uterine leiomyoma. Pediatrics, obstetrics and gynecology. 2011;73(1):96-8.
- Zabolotnov VA, Karapetyan OV, Pamfamirov YUK, Pamfamirova GL, Kucherenko YA, Tatevosyan AG. Modern views on the etiology, pathogenesis and treatment of uterine mimoma. Woman's health. 2011;5(61):15-20.

8. Tikhomirov AL. Myoma. Pathogenetic substantiation of organ-preserving treatment. Moscow: Medicine, 2013:319 p.
9. Makarchuk OM, Gavrylyuk GM, Kosylo NV, Kantimir SO. Assessment of hormonal balance and ovarian reserve after surgical recovery for uterine fibroids. Reproductive health. Eastern Europe. 2016;6(5):670-5.
10. Sidorova IS, Ryzhova OV. The role of growth factors in the pathogenesis of uterine fibroids. Obstetrics and gynecology. 2002;1:12-13.
11. Claus EB, Stowe M, Carter D. Family history of breast and ovarian cancer and risk of breast carcinoma in situ. Breast Cancer Res. Treat. 2013;78(1):7-15.
12. De Leo V [et al.]. Administration of somatostatin analogue reduces uterine and myoma volume in women with uterine leiomyomata. Fertil. Steril. 2001;75(3):632-3.
13. Poncelet C [et al.]. Myoma and infertility: analysis of the literature. Gynecol Obstet Fertil. 2001;29(6):413-21.
14. Yang JH, Lin BL. Changes in myometrial thickness during hysteroscopic resection of deeply invasive submucous myomas. J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. 2001;8(4):501-5.
15. Wilson P. Gynecological diseases. M.: Medpress-inform, 2002:304 p.
16. Gurtovoy BL, Kulakov VI, Voropaeva SD. The use of antibiotics in obstetrics and gynecology. M.: Triada-X, 2004:176 p.
17. Zaliziak VO, Barkovsky DE. Modern views on the treatment of uterine fibroids: a textbook. Zaporozhye State Medical University, 2010:115 p.
18. Zaporozhchenko MB, Mishchenko VP, Tantsyra OM. Correction of hormonal disorders in uterine leiomyoma. Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology. 2015;1:162-4.
19. Vikhlyayeva EM. On the strategy and tactics of managing patients with uterine fibroids. Bulletin of the Russian Association of Obstetricians and Gynecologists. 2014;3:21-3.
20. Vasilchenko NN, Firichenko VN. Treatment of patients with uterine fibroids and its effectiveness. Obstetrics and gynecology. 2015;2:7-10.
21. Orsini G, Laricchia L, Fanelli M. Miomi uterini e contraccettivi orali a basso dosaggio. Minerva Ginecol. 2002;54(3):253-61.
22. Adamyany LV [editor]. Uterine fibroids: diagnosis, treatment and rehabilitation: clinical guidelines for the management of patients [draft]. M., 2015:100 p.
23. Randolph JF Jr, Zheng H, Sowers MFR [et al.]. Change in Follicle-Stimulating Hormone and Estradiol Across the Menopausal Transition: Effect of Age at the Final Menstrual Period. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011;96(3):746-54.
24. Leminen H. The effect of hysterectomy or levonorgestrel-releasing intrauterine system on premenstrual symptoms in women treated for menorrhagia: secondary analysis of a randomized controlled trial. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 2012;91(3):318-25.
25. Ishchenko AI, Botvin MA, Lanchinsky VI. Fibroids of the uterus. Etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. M.: Publishing house VidarM, 2010:244 p.
26. Savelyeva GM [et al.]. Endoscopic myomectomy: pros and cons. Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. 2007;6(1):57-60.
27. Kozarenko TM, Karacharova IU, Goncharenko VM, Govorukha TM, Klyusov OM. Ultrasound ablation (HIFU) is a high-tech alternative in the treatment of patients with uterine fibroids. Ukr. honey. Magazine. 2016 October 3 [Online] <https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2016/10/4510.pdf?upload=>
28. Gladchuk IZ, Rozhkovskaya NM, Kosey TV. Modern surgical technologies in the treatment of uterine fibroids (literature review and own data). Collection of scientific works of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine. 2016;2(38):123-9.
29. Dobrokhotova UE [et al.]. Pregnancy and childbirth in patients with uterine fibroids after uterine artery embolization. Bulletin of the Russian State Medical University. 2011;2:26-9.
30. Kalinovskaya OI. Embolism of the uterine arteries as a method of preserving the fertile function of women. Medical aspects of the health of women. 2011;8(49):51-5.
31. Stepurko TG, Semigina TV, Barskaya YUG [et al.]. Health Index. Ukraine 2018: Results of a nationwide survey. K., 2018:175.
32. Rogach IM, Keretsman AO, Gadzhuga II. Review of the dynamics of the demographic situation in Ukraine and its regions against the background of the EU and the world: problems and prospects. Problems of clinical pediatrics. 2019;2(44):49-56.
33. Zhovtenko OV. Pregnancy and childbirth in women with uterine fibroids after reconstructive surgery. Women's health. 2017;1(117):54-5.
34. Bezhenar VF [et al.]. Experience in the application of the standardized technique of laparoscopic myomectomy. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2012;61(4):23-32.
35. Buyanova SN [et al.]. Myomectomy outside and during pregnancy: indications, features of surgical tactics and anesthesia, preoperative preparation and rehabilitation. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2013;13(2):95-100.
36. Nazarenko LG, Dubrova LYu. Current aspects of pregnancy and childbirth in women with a history of cesarean section (review article). Women's health. 2014;1(87):11-5.
37. Usifo F [et al.]. Successful myomectomy in early second trimester of pregnancy. J. Obstet. Gynaecol. 2017;27(2):196-7.
38. Yen CF [et al.]. Successful pregnancies in women with diffuse uterine leiomyomatosis after hysteroscopic management. Fertil. Steril. 2017;88(6):1667-73.
39. Vdovichenko YuP, Goyda NG, Yuzko OM. Pregnancy and childbirth in women with a scar on the uterus after cesarean section [textbook]. K., 2011:127 p.
40. Kornatska AG, Raksha II, Kolesnichenko IS, Chubey GV. Modern views on the etiology, pathogenesis and treatment of uterine leiomyoma in women of reproductive age (literature review). Women's health. 2015;1:10-13.
41. Pozowski J, Poreba R, Buchacz P. Pregnancy and labor after uterine operations. Ginekol. Pol. 2013;74(2):98-101.
42. Tsoi AS. Laparoscopic conservative myomectomy. Problems of reproduction. 2015;2:26-28.
43. Tarasenko KV, Gromova AM, Shafarchuk VM, Nesterenko LA. Increasing the frequency of cesarean section as a problem of modern obstetrics. Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports. 2019;4 (5(21)):197-201. DOI: 10.26693/jmbs04.05.197
44. Paraschuk US, Grishchenko MG, Paraschuk VYU, Safonov RA. Operative gynecology: textbook. manual. Kharkiv: KhNMU, 2017:132 p.
45. Zabolotnov VA, Pamfamirov YuK, Kucherenko YA, Parmenov OI, Karapetyan OV. Uterine fibroids: topical issues of pathogenesis, conservative and surgical treatment, a modern approach to the implementation of reproductive function [manual for physicians and students]. Simferopol ICCSMU, 2012:65 p.
46. Altgassen C [et al.]. Complications in laparoscopic myomectomy. Surg. Endosc. 2016;20(4):614-8.
47. Dessolle L [et al.]. Determinants of pregnancy rate and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy for infertility. Fertil. Steril. 2011;76(2):370-4.

Стаття надійшла до редакції 29.04.2021

Лейомиома матки у жінок репродуктивного віку: ведення вагітності та розродження (Огляд літератури)

О.В. Голяновський, К.В. Супрунюк, С.В. Фролов

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
(раніше – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика), м. Київ

У статті представлено огляд сучасної світової літератури щодо проблеми лейомиоми матки (ЛМ) у жінок репродуктивного віку під час вагітності та розродження. Висвітлено основні питання етіології та патогенезу ЛМ як однієї із провідних причин порушення репродуктивної функції й можливих ускладнень перебігу вагітності та пологів.

ЛМ є найпоширенішою пухлиною жіночих статевих органів і спостерігається у 20–30% жінок репродуктивного віку. Визначити більш точний показник цієї патології неможливо, зважаючи на безсимптомний перебіг більш ніж 70% випадків захворювання і нерегулярність відвідування жінками акушерів-гінекологів.

Існують дані, що ЛМ лише на 5–10% пов'язана із безпліддям. Проте коли всі інші причини виключено, на дану патологію припадає лише 2–3% випадків.

Субмукозний тип вузла чинить найбільш несприятливий вплив на фертильність та знижує частоту імплантації на 72% і збільшує ризик викидня на 60%. Субсерозна ЛМ меншою мірою впливає на фертильність, аніж субмукозна, але за великих розмірів вузлів може призводити до безпліддя, що потребує хірургічного лікування. Потрібний індивідуальний підхід до лікування жінок з інтрамуральною ЛМ, оскільки недостатньо даних про вплив вузлів на фертильність.

Найбільш частими ускладненнями вагітності, пологів та у післяпологовий період у жінок з ЛМ у 22–58% випадків є пізні гестози, фетоплацентарна недостатність, анемія вагітних, затримка росту плода, неправильне положення та передлежання плода. Вагітність також негативно впливає на ЛМ, призводячи до виникнення гострих вторинних змін та швидкого росту пухлини, що, у свою чергу, може призвести до розвитку тяжких акушерських ускладнень.

Ключові слова: лейомиома матки, вагітність, пологи, кесарів розтин, консервативна міомектомія.

Uterine leiomyoma in women of reproductive age: pregnancy and childbirth management (Literature review)

O. V. Golyanovskiy, K. V. Supruniuk, S. V. Frolov

The article presents a review of the current literature on the problem of uterine leiomyoma (UL) in women of reproductive age during pregnancy and childbirth. We studied the main issues of uterine leiomyoma etiology and pathogenesis, as one of the leading causes of reproductive dysfunction and possible complications during pregnancy and childbirth.

UL is the most common tumor of the female genitalia and occurs in 20–30% of women of reproductive age. It is impossible to determine a more accurate indicator of this pathology, given the asymptomatic course of more than 70% of cases and irregular consultations by obstetricians and gynecologists.

There is evidence that uterine leiomyoma is associated with infertility in only 5–10% of cases, but only 2–3% of cases when all other causes are ruled out.

The submucosal node has the most adverse effect on fertility and reduces the implantation frequency by 72% and increases the miscarriage risk by 60%. Subserous LM affects fertility to a lesser extent than submucosal LM, but large nodules can lead to infertility requiring surgical treatment. An individual approach to the treatment of women with intramural LM is required, as there is insufficient data on the node effect on fertility.

The most common complications of pregnancy, childbirth and the postpartum period in women with uterine leiomyoma in 22–58% of cases are late preeclampsia, fetoplacental insufficiency, anemia of pregnancy, fetal growth restriction, incorrect position and presentation of the fetus. Pregnancy also adversely affects UL, leading to acute secondary changes and rapid tumor growth, which in turn can lead to severe obstetric complications.

Keywords: uterine leiomyoma, pregnancy, childbirth, cesarean section, conservative myomectomy.

Лейомиома матки у женщин репродуктивного возраста: ведение беременности и родоразрешения (Обзор литературы)

О.В. Голяновский, Е.В. Супрунюк, С.В. Фролов

В статье представлен обзор современной литературы по проблеме лейомиомы матки (ЛМ) у женщин репродуктивного возраста во время беременности и родоразрешения. Освещены основные вопросы этиологии и патогенеза ЛМ как одной из ведущих причин нарушения репродуктивной функции и возможных осложнений течения беременности и родов.

ЛМ является самой распространенной опухолью женских половых органов и наблюдается у 20–30% женщин репродуктивного возраста. Определить более точный показатель этой патологии невозможно, учитывая бессимптомное более чем в 70% случаев заболевания и нерегулярность посещения женщинами акушеров-гинекологов.

Существуют данные, что ЛМ на 5–10% связана с бесплодием. Однако когда все другие причины исключены, на данную патологию приходится лишь 2–3% случаев.

Субмукозный тип узла имеет наиболее неблагоприятное воздействие на фертильность и снижает частоту имплантации на 72% и увеличивает риск выкидыша на 60%. Субсерозная ЛМ в меньшей степени влияет на фертильность, чем субмукозная, но при больших размерах узлов может приводить к бесплодию, что требует хирургического лечения. Нужен индивидуальный подход к лечению женщин с интрамуральной ЛМ, поскольку недостаточно данных о влиянии узлов на фертильность.

Наиболее частыми осложнениями беременности, родов и послеродового периода у женщин с лейомиомой матки в 22–58% случаев являются поздние гестозы, фетоплацентарная недостаточность, анемия беременных, задержка роста плода, неправильное положение и предлежание плода. Беременность также негативно влияет на ЛМ, приводя к возникновению острых вторичных изменений и быстрого роста опухоли, что, в свою очередь, может привести к развитию тяжелых акушерских осложнений.

Ключевые слова: лейомиома матки, беременность, роды, кесарево сечение, консервативная миомэктомия.

Репродуктивне здоров'я нації – важливий медичний і державний показник. Україна входить у вісімку країн Європи з найнижчим рівнем дитородної активності, і саме тому відновлення і збереження репродуктивної функції є одним із пріоритетних напрямків розвитку медицини в Україні.

Лейоміома тіла матки (ЛМ) – найпоширеніша доброякісна пухлина жіночої репродуктивної системи, що розвивається із м'язових і сполучнотканинних елементів та спостерігається у 20–30% жінок репродуктивного віку, а у жінок віком понад 40 років її виявляють у 40–50% випадків. За останні роки відзначають підвищення захворюваності на ЛМ у жінок молодого віку, що зумовлено як вдосконаленням діагностики, так і значним поширенням «агресивних» акушерських та гінекологічних втручань [1–4].

Частота вагітності на тлі ЛМ варіює від 1,6% до 10,7% залежно від триместра гестації та якості методів діагностики, причому частіше цю патологію виявляють у вагітних пізнього фертильного віку [5]. Лише 42% вузлів діагностують клінічно під час вагітності, серед яких лейоміоми менше 5 см становлять до 12,5%. Доведено і більш високу частоту проведення кесарева розтину у вагітних з ЛМ на відміну від загальної популяції, що пов'язано з підвищенням середнього віку роділь у всьому світі [5–9].

Мета роботи: огляд сучасної світової наукової медичної літератури з питань етіології, патогенезу, діагностики, профілактики і лікування ЛМ під час вагітності та розродження.

Етіологія ЛМ

До факторів ризику розвитку ЛМ належать [10]:

- пізнє менархе, гіперполіменорея;
- порушення у системі гіпофіз–яєчники–матка;
- запальні захворювання статевих органів;
- висока частота медичних абортів;
- виражені зміни гемодинаміки органів малого таза;
- порушення функцій надниркових залоз, щитоподібної залози (ЩЗ);
- захворювання серцево-судинної системи;
- анемії;
- пізній початок статевого життя і / або його нерегулярність;
- генетична схильність;
- надмірні емоційні навантаження.

Патогенез

У розвитку захворювання важливу роль відіграють порушення функцій гіпоталамо-гіпофізарної системи, яєчників, надниркових залоз, ЩЗ. Одне з центральних місць у патогенезі ЛМ посідають проблеми гормонального статусу і функціонального стану репродуктивної системи.

Тривалий час існувала думка, що у розвитку міоми матки важливу роль відіграє гіперестрогенія. Однак, за даними численних досліджень, встановлено, що підвищений вміст естрогенів спостерігається далеко не у всіх хворих. Провідним чинником у розвитку ЛМ є порушення метаболізму естрогенів (перевага естрону і естрадіолу у фолікулінову, а естріолу – у лютеїнову фази циклу) і функції жовтого тіла. Розвиток і ріст ЛМ також зумовлюються станом рецепторного апарату матки. Специфічні білки (рецептори), вступаючи у зв'язок з гормонами, утворюють комплекс естроген–рецептор або гестаген–рецептор.

Сьогодні фахівці приділяють велику увагу стимулювальній дії прогестерону. Прогестерон і прогестини впливають на ЛМ: по-перше, обмежують відповідь тканини на стимуляцію естрогенами за рахунок зменшення кількості естрогенових рецепторів; по-друге, вони самі можуть стимулювати проліферацію. Кінцевий результат буде залежати від переваги одного з наведених ефектів [10].

Важливе місце у патогенезі цього захворювання, на тлі підвищеної секреції низки факторів росту з одночасним зниженням секреції інгібіторів пухлинних ангіогенних факторів, посідає процес ангіогенезу [11–14].

Класифікація

Згідно з класифікацією Міжнародної федерації гінекологів та акушерів (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), ЛМ вузли поділяють на (рисунок):

- 0 – субмукозний, внутрішньопорожнинний на ніжці
- 1 – субмукозний, менше 50% вузла проникає в ендометрій
- 2 – субмукозний, понад 50% вузла проникає в ендометрій
- 3 – інтрамуральний, контактує з ендометрієм
- 4 – 100% інтрамуральний
- 5 – субсерозний, більше ніж на 50% інтрамуральний
- 6 – субсерозний, менш ніж на 50% інтрамуральний
- 7 – субсерозний на ніжці, проникає у черевну порожнину
- 8 – інші (цервікальний, інтралігаментарний та ін.).



Класифікація вузлів лейоміоми	Визначення
Субмукозні (СМ)	0: внутрішньопорожнинний на ніжці
	1: менше 50% вузла проникає в ендометрій
	2: понад 50% вузла проникає в ендометрій
0 – інші	3: інтрамуральний, контактує з ендометрієм
	4: 100% інтрамуральний
	5: субсерозний, більш ніж на 50% інтрамуральний
	6: субсерозний, менш ніж на 50% інтрамуральний
	7: субсерозний на ніжці, проникає у черевну порожнину
	8: інші (наприклад, цервікальний, інтралігаментарний)
Гібридна лейоміома (контактує з ендометрієм та серозною оболонкою)	Класифікація враховує, по-перше, відношення до ендометрія та, по-друге, відношення до серозної оболонки. Наприклад, «2–5» вказує на те, що вузол лейоміоми менш ніж на половину діаметра проникає в ендометрій та черевну порожнину відповідно.

* Munro, M.G., et al. "FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age." *Int J Gynaecol Obstet* 113 (2011): 3–13.

Класифікація лейоміоми матки Міжнародної федерації гінекологів та акушерів (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)

За напрямом росту [15, 16]:

- Центрипетальний (вузол на ніжці)
- Експансивний (ріст вузла у тканині міометрія)
- Ексцентричний (ріст вузла у напрямку серозної оболонки або ендометрія)
- Інтралігаментарний (ріст лейоміоми у листках широкої зв'язки матки).

Клініко-ультразвукова класифікація [17, 18]:

Тип I – один або множинні дрібні інтрамуральні або субсерозні вузли розмірами менше ніж 3 см у діаметрі. Відсутність сумбукозних вузлів.

Тип II – один або множинні інтрамуральні або субсерозні вузли від 3 до 6 см у діаметрі. Відсутність сумбукозних вузлів.

Тип III – один або множинні інтрамуральні або субсерозні вузли 6 см і більше у діаметрі. Відсутність сумбукозних вузлів.

Тип IV – підозра на наявність доведеного сумбукозного вузла незалежно від розмірів, наявність чи відсутність інтрамуральних та субсерозних вузлів.

Діагностика ЛМ

Ультразвуковий метод діагностики у гінекології вперше було описано у 50-х роках минулого століття, коли медична техніка змогла встановити межі лейоміоми та оцінити її товщину [19]. Відтоді численні досягнення зробили УЗД першим методом оцінювання для жінок із підозрою на лейоміому. Порівняно з іншими методами візуалізації, ультразвук є менш вартісним, легкодоступним, дозволяє взаємодіяти пацієнту і лікарю у режимі реального часу і не надавати пацієнту рентгеновському опроміненню [20]. Ультразвуковий метод дослідження дає можливість встановити загальні розміри матки і розміщення, локалізацію, форму та ехогенність вузлів; наявність супутньої патології ендометрія, стан придатків матки, суміжних органів і тканин.

Трансабдомінальне та трансвагінальне УЗД є найпоширенішими методами дослідження ЛМ. Первинне оцінювання за допомогою трансабдомінального підходу забезпечує загальний огляд малого таза з кращою візуалізацією ЛМ великих розмірів, особливо у разі оцінювання субсерозного вузла, ЛМ на ніжці або паразитарної лейоміоми [21].

Внутрішньопорожнинна візуалізація, яку зазвичай виконують трансвагінально, забезпечує покращену роздільну здатність порівняно з трансабдомінальною візуалізацією і є критично важливою для оцінювання картографування міометрія й ендометрія [20]. Візуалізація у режимі реального часу повинна включати огляд одночасно з переглядом органів у сірому масштабі, що дає лікарю можливість визначити напрям росту вузлів, ураження щодо сусідніх органів і зосередитись на зонах болю.

У ретроспективному дослідженні Нанафі та співавторів (2012) було встановлено, що трансвагінальне УЗД має позитивне прогностичне значення 99% і чутливість 96% для встановлення діагнозу ЛМ [22]. У випадках, коли трансвагінальне УЗД неможливе, трансректальний доступ буде найбільш оптимальним для візуалізації матки [23].

Окрім стандартного двовимірного (2D) ультразвуку, сучасне оцінювання лейоміоми включає тривимірне (3D) ультразвукове дослідження, соногістерографію та кольорову або енергетичну доплерографію. Тривимірне УЗД фіксує обсяг інформації у трьох ортогональних площинах і може маніпулювати для відображення зображень у будь-якій площині та у різних форматах. Цей тип візуалізації особливо корисний для картографування інтрамуральної та підслизової міоми [24].

Тривимірну візуалізацію місця розташування вузла щодо ендометрія оптимально проводять у пізню лютеїно-

ву фазу, коли ендометрій забезпечує контрастний вигляд ЛМ. Додатковою методикою трансвагінальної сонографії для оцінювання порожнини матки є соногістерографія, яку проводять у першій фазі менструального циклу.

Кольоровий або енергетичний Допплер дозволяє охарактеризувати судинний потік у межах ураження за допомогою параметрів імпедансу кровотоку. Загалом переважним є енергетичний Допплер, оскільки він оптимально демонструє дрібні судини з низькою швидкістю кровотоку. У кількох дослідженнях було доведено, що лейоматозні вузли мають підвищену периферійну васкуляризацію. І саме це відрізняє їх від іншої патології, такої, як аденоміоз, що дифузно розподіляє судинну систему і низькошвидкісний потік у центральній частині ураження [21, 24].

Методи комп'ютерної (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) здатні точно візуалізувати пухлину, але висока вартість і трудомісткість обмежує їхнє використання у широкій клінічній практиці, тому вони показані вибірково.

Гістологічне дослідження тотального зскірбка із каналу шийки матки та порожнини матки чи прицільного штрих-біоптату ендометрія, а також аспірат-цитологію із порожнини матки проводять за показаннями з боку патології ендометрія на етапах первинної діагностики і в динаміці контролю за результатами лікування, а також для вирішення питання щодо об'єму хірургічного втручання з приводу патології матки.

Гістероскопію застосовують у разі підозри або наявності доведеного сумбукозного вузла, необхідності проведення біопсії, резекції чи абляції ендометрія.

Метросальпінгографія доцільна у програмах визначення причин безплідності у жінок з ЛМ (локалізація вузлів в істмічній частині маткових труб або у каналі шийки матки з вираженою його деформацією).

Обстеження – за тестами функціональної діагностики, а за необхідності – визначення концентрації статевих гормонів у сироватці крові (ФСГ, ЛГ, естрогенних фракцій, прогестерону та ін.) у динаміці консервативного лікування для оцінювання його ефективності.

Діагностичну лапароскопію використовують переважно для диференціації фіброматозних вузлів від пухлини яєчника, зовнішнього генітального ендометріозу, а також у якості оперативного доступу при плановій міомектомії субсерозно розміщених вузлів [25].

Лікування ЛМ

Незважаючи на значну кількість та різноманітність методів лікування цього захворювання, немає єдності підходів у питанні вибору оптимальної стратегії лікування. Це зумовлює постійний пошук нових методів, здатних ефективно впливати на перебіг захворювання.

Гістероскопічна міомектомія – це хірургічне втручання спрямоване на видалення лейоматозного вузла у відповідному анатомічному місці (сумбукозна ЛМ), а саме – тип 0, тип 1 або тип 2 (рівень доказовості: 1B). Перевагами даного втручання є швидке одужання, низький рівень ускладнень порівняно із абдомінальним доступом, шкоре поліпшення якості життя та низький ризик повторної операції.

Метод гормональної терапії. Пацієнткам з усіма іншими типами лейоміоми, які не планують вагітності, на початковому етапі лікування призначають комбіновані естроген-гестагенні контрацептиви із підвищеним вмістом гестагенного компонента (оральні таблетки, трансдермальний пластрин або вагінальне кільце; рівень доказовості: 2C). Їхня дія спрямована на нормалізацію гормонального статусу, зменшення менструальної крововтрати, стабілізацію росту ЛМ [26].

Альтернативні методи включають використання внутрішньоматкових контрацептивів, що виділяють левоноргестрел, зумовлюючи децидуальну трансформацію ендометрія, блокують інсуліноподібний фактор росту, ріст лейоміоми на рівні нодозного проліферату, пригнічують експресію рецепторів, ліквідують «естрогенний» компонент локальної гормонемії. Застосування таблеток, що містять лише прогестин, дозволяє завдяки мінімальним дозам гормону максимально пригнічувати проліферативну трансформацію ендометрія [26, 18].

Пацієнткам, у яких симптоми не зникають після використання значущих вище методів лікування, призначають агоністи та антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ). Блокада гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної системи приводить до атрофії ендометрія, ефективного зменшення розмірів вузлів та самої матки, а також до зниження живлення самого вузла. Часто застосовують у поєднанні з консервативною міомектомією на початку лікування та у післяопераційний період. Призначення ГнРГ цілком обґрунтоване у жінок пізнього репродуктивного віку у випадках поєднання із ендометріозом і/або гіперплазією ендометрія.

Методи негормональної терапії. До цих методів належить проведення симптоматичної терапії, яка полягає у застосуванні гемостатиків (при кровотечі) і спазмолітиків, нестероїдних протизапальних препаратів (при больовому синдромі), антианемічних лікарських засобів (препарати заліза), седативних препаратів. Крім того, проводять заходи, спрямовані на лікування патологічних станів, які можуть зумовлювати ріст міоми матки (патологія ЩЗ, запальні процеси статевих органів), і нормалізацію обміну речовин (застосування антиоксидантів, антиагрегантів, полівітамінів) [10].

Хірургічні методи лікування

Класифікація хірургічного лікування ЛМ

1. Консервативне хірургічне лікування (органозберігальні операції):

- а) лапароскопічна міомектомія;
- б) гістероскопічна міомектомія;
- в) лапаротомія з міомектомією;
- г) черешкірна і черешкатетерна емболізація маткових артерій.

2. Радикальне хірургічне лікування:

- а) тотальна гістеректомія (екстирпація матки):
 - лапароскопічна;
 - трансвагінальна;
 - лапаротомічним доступом.
- б) субтотальна гістеректомія (надпівхова ампутація матки):
 - лапароскопічна;
 - трансвагінальна;
 - лапаротомічним шляхом [10].

Своєчасність хірургічного лікування та вибір раціональної органозберігальної операції є найважливішими моментами. Найчастіше такою операцією є **консервативна міомектомія** з лапаротомічним, лапароскопічним або вагінальним доступами, що дає можливість повністю видалити патологічне вогнище і зберегти чи відновити репродуктивну функцію.

Надзвичайно важливим щодо відновлення репродуктивної функції є формування повноцінного рубця на матці. За допомогою проведення лапаротомії, без використання надмірних зусиль, під час енуклеації пухлини, з пошаровим накладанням швів сучасним шовним матеріалом (вікріл, декон та ін.) і відновленням цілісності матки, досягають найкращих результатів.

Емболізацію маткових артерій (ЕМА) проводять інтервенційні рентгенологи, які перекривають кровопостачання лейоматозного вузла, що приводить до зменшення розміру та метаболічної активності пухлини. На сьогодні існує близько 17 досліджень, що стосуються результатів вагітності після ЕМА із загальною кількістю майже 1000 випадків. Частота вагітності, за даними цих досліджень, була схожа після ЕМА, як після консервативної міомектомії/лапароскопічної оклюзії маткових артерій, однак частота викиднів була значно вищою. Середній показник вагітностей після ЕМА становив 29%, а середня частота викиднів – 25% [27].

Є також повідомлення про ішемію матки після ЕМА, що приводить до атрофії ендометрія, а також про некробіотичні зміни вузлів, нориці між вузлом та порожниною ендометрія і спайкову хворобу, що в деяких випадках потребує повторних хірургічних втручань [28]. Зважаючи на це, сьогодні більшість клініцистів не рекомендують застосовувати ЕМА жінкам, які планують вагітність.

Високоінтенсивний сфокусований ультразвук (HIFU) – нова методика малоінвазивної та дистанційної технології, призначеної для знищення тканин ЛМ in situ. На сьогодні зареєстровані приблизно 102 випадки настання вагітності після лікування HIFU. Якщо порівнювати із жінками, що не лікували лейоміому, або із нормальною популяцією, виявляється, що результати відрізняються не суттєво [29]. Недостатньо інформації щодо вибору оптимальних технічних параметрів проведення даного методу та моніторингу після лікування, а також впливу на репродуктивні плани та перебіг вагітності.

Серед визначень того, як лейоміома може погіршити фертильність, виділяють:

I. Порушення транспорту сперми та яйцеклітини (анатомічна деформація порожнини матки та збільшення її розмірів); підвищення скоротливої функції матки та зміни кровопостачання ендометрія; зміни у гормональному середовищі у межах порожнини матки, що може впливати на імплантацію; деформація або зміщення шийки матки (зменшення експозиції сперми, деформація або непрохідність усть маткових труб, що призводить до порушення тубооваріальної взаємодії) [35–39].

II. Порушення імплантації або переривання вагітності (деформація контуру ендометрія, дисфункціональна перистальтика матки / скоротливість, хронічні ендометрити, фокальне порушення ангіоархитектоники ендометрія, секретація вазоактивних речовин, запалення) [40].

ЛМ і вагітність

Потенційний вплив ЛМ на вагітність і навпаки – доволі часті клінічні занепокоєння. Загально відомо, що перебіг вагітності й пологів у жінок з ЛМ нерідко ускладнюється як для самої вагітної, так і для плода. Перебуваючи в несприятливих просторових умовах, плід піддається ще й низці впливів і порушень у зв'язку з пухлиною матки та змінами гомеостазу під час вагітності. Отже, вагітних з ЛМ слід відносити до групи високого ризику розвитку акушерської і перинатальної патології.

Найбільш часті ускладнення перебігу вагітності за наявності ЛМ

Під час вагітності:

- Прееклампсія
- ДВЗ-синдром
- Радикулопатія
- Гостра ниркова недостатність
- Гемоперитонеум.

Під час і після пологів:

- Аномалії пологової діяльності
- Високий ризик кесарева розтину

- Післяпологові кровотечі
- Залишки плаценти
- Сепсис.

Ускладнення з боку плода:

- Знижена оцінка за шкалою Апгар
- Деформація тіла плода.

Лейоміома і втрата вагітності на ранніх термінах

I триместр гестації

Уже давно існує гіпотеза, що ЛМ може збільшити ризик втрати вагітності на ранніх термінах. Механізми, які були зазначені, включали анатомічні зміни, що призводять до аномального розвитку матково-плацентарного кровообігу, збільшення ранньої скоротливості матки, несприятливих механічних ефектів та гемодинамічних порушень вагітності, що розвивається [41].

У 2009 р. був опублікований мета-аналіз, який свідчить про підвищений ризик спонтанного абортів за наявності субмукозної або інтрамуральної лейоміоми. Дещо пізніше було опубліковано три дослідження зі збільшенням кількості спостережень, які були включені до результатів мета-аналізу і продемонстрували більш високий рівень спонтанного абортів для всіх типів лейоміоми [42].

Загальновідомо, що перебіг і наслідки вагітності залежать від локалізації та розмірів пухлини, розташування плаценти, стану фетоплацентарного комплексу. Імплантація, органогенез та плацентация є найважливішими складовими I триместра, що формуються на тлі складної гормональної перебудови організму жінки. При імплантації несприятливою ознакою є розташування плідного яйця:

- у зоні над між'язовим міоматозним вузлом;
- поблизу підслизового міоматозного вузла;
- у нижніх відділах матки;
- в умовах деформованої порожнини матки.

У подальшому це може стати причиною порушення плацентации, недостатності функції трофобласта (плаценти). Порушення структурно-морфологічної та функціональної повноцінності плаценти безпосередньо впливають на зниження її функцій. Наведені чинники порушують органогенез, що найчастіше призводить до мимовільного викидня або клінічно виражених ознак загрози переривання вагітності.

Також низка дослідників свідчить про можливість у деяких жінок неускладненого перебігу вагітності та мимовільного розродження через природні пологові шляхи [43, 44]. Проте у більшій кількості вагітних з ЛМ виникають серйозні ускладнення і розвивається фетоплацентарна дисфункція.

За даними останніх досліджень, частота невиношування коливається від 30 до 75% у жінок з ЛМ. Ці ускладнення найчастіше виникають унаслідок недостатнього розвитку децидуальної оболонки і хоріона, порушення гормональної функції яєчника, деформації порожнини матки, підвищення її скоротувальної активності та збудливості за наявності недостатньої можливості до релаксації. Можливе виношування вагітності за наявності великих лейоматозних вузлів, але в той самий час існує висока вірогідність невиношування вагітності за наявності навіть одного вузла у матці.

Відомо, що у міометрії, який уражений лейоміоматозними вузлами, відбуваються виражені зміни окиснювально-відновних процесів, значні зміни капілярного кровообігу, дегенеративні процеси у нервових структурах, які порушують мікроциркуляцію міометрія, а також збільшення рівня фосфорних сполук, актоміозину, активності скоротливих білків матки. Це призводить до утворення ділянок м'язової тканини матки з підвищеною збудливістю. Зміни можливі і в самих вузлах (некробіотичні, порушення кро-

вообігу, набряк та ін.), тому серйозним ускладненням, хоча і більш рідкісним, є некроз лейоматозного вузла внаслідок порушення судинної трофіки пухлини.

Усе це призводить до виникнення скарг з боку вагітної, пов'язаних із загрозою переривання вагітності, порушенням кровопостачання міоматозних вузлів. При загрозі переривання вагітності на тлі ЛМ патогномонічними скаргами є нюючий біль внизу живота й поперековому відділі, періодичний гіпертонус матки, можливі кров'яні виділення зі статевих шляхів. Больовий симптом (у спокої або при пальпації) локального характеру або з іррадіацією у нижні відділи живота спостерігається за наявності розташування міоматозного вузла на передній стінці матки. Якщо ж вузол був розташований на задній стінці матки, то біль поширеного характеру локалізується у зоні поперекового відділу крижів.

Ускладнення вагітності у II триместрі гестації

Хоча більшість жінок з ЛМ мають нормальний перебіг вагітності, все ж значна кількість ускладнень виникає у даній категорії жінок у II триместрі гестації. У II триместрі – період системогенезу – відбувається низка важливих процесів як для жінки, так і для плода. У цей період починаються формування кори головного мозку плода (18–22 тиж); ріст ендокринних залоз плода (гіпофіза, яєчників, надниркових та щитоподібної залози) із проявами їхньої активності та специфічності; завершується диференціація та формування зовнішніх статевих органів (із завершенням статевої диференціації гіпофіза); відбувається інтенсивний ріст самого плода; активний ріст плаценти зі збільшенням швидкості фетоплацентарного кровообігу.

Наявність ЛМ може стати причиною виникнення таких ускладнень, як:

1. Фетоплацентарна недостатність (ФПН – гостра, хронічна).
2. Синдром затримки розвитку плода (СЗРП).
3. Загроза переривання вагітності.
4. Порушення кровопостачання міоматозних вузлів.

Збільшення товщини плаценти (особливо на 22–24-у тижні) забезпечує продукування адекватної кількості плацентарних гормонів для нормального розвитку вагітності. Наслідком негативного впливу ЛМ на вагітність у II триместрі може бути порушення функції фетоплацентарного комплексу, зокрема у випадку розташування плаценти у ділянці наявності між'язового міоматозного вузла.

Такі зміни у міометрії зумовлюють порушення процесів імплантації й плацентации, виникнення функціональної недостатності плаценти. Компенсаторні зміни сприяють пристосуванню і збереженню життєдіяльності плода, але не завжди вони гарантують адекватність компенсації: залишається певний ризик виникнення хронічної гіпоксії, гіпотрофії.

Дослідженнями також виявлено порушення гемодинаміки у матці за наявності лейоміоматозних вузлів, а саме – зниження інтенсивності кровообігу, підвищення судинного тонуусу, зменшення швидкості кровотоку в артеріальному і венозному руслах. Відзначено підвищення індексу резистентності в аркуатних артеріях матки і судинах плаценти. У той самий час виникають ознаки централізації кровообігу з різким зниженням цереброплацентарного індексу (ЦПІ) менше 1, пульсаційного індексу у середній мозковій артерії, що свідчить про наявність загрози нормальному розвитку плода [44].

Асиметричну форму затримки росту плода за даними фетометрії діагностують у 6,5% вагітних з одним вузлом ЛМ і у 16,2% – з множинними вузлами. При цьому у жінок із подвійними вузлами відхилення росту плода було менш виражене і стосувалось довжини стегна й середнього діаметра живота. За наявності множинної лейоміоми були зменшені біпаріетальний діаметр головки плода та інші параметри [43].

Розвиток плацентарної дисфункції у вагітних із ЛМ пов'язані із гіпо- та гіперплазією плаценти, кальцинозом та деструктивними змінами плаценти, що може зумовлювати затримку росту плода і навіть його антенатальну загибель [43, 44]. Зростає частота ФПН за наявності множинних вузлів на матці і при розташуванні плаценти у ділянці вузла.

Особливо сприяє виникненню ФПН інтрамуральне розташування вузлів, за якого особливо виражені порушення матково-плацентарного кровообігу. При розташуванні плаценти у ділянці великого інтрамурального вузла відбувається стоншення плаценти, підвищення відкладання фібриноїда, виражені дистрофічні зміни в ній (фіброз стромы ворсинок хоріона, зменшення кількості кровоносних судин та ін.), що призводить до зниження основних функцій плаценти.

У той самий час в організмі вагітних з ЛМ розвиваються компенсаторно-приспосувальні реакції, спрямовані на нормальний розвиток плода, у тому числі і в плаценті, поява нових молодих ворсин хоріона, поліпшується кровотік у ворсинах плаценти [44].

Отже, причинами розвитку плацентарної недостатності за наявності ЛМ є зниження кровотоку у плаценті та виникнення у ній структурних змін, порушення співвідношення рівня гормонів фетоплацентарного комплексу і вплив несприятливих чинників, які поглиблюють ці зміни (інфекція, стрес, анемія, шкідливі екологічні фактори та ін.).

Вивчення імунологічного статусу жінок із ЛМ виявило відсутність суттєвих порушень у складі лімфоцитів крові. У той самий час відзначено зменшення показників місцевого імунітету. Зафіксовано активацію інтерлейкінів у вагітних із ЛМ. У разі невиношування продукування прозапальних цитокінів переважає над продукуванням протизапальних.

Результати аналізу показників бактеріальної контамінації пологових шляхів свідчать про наявність патогенної та умовно-патогенної флори у дво- та тривидових асоціаціях у 81% вагітних із ЛМ. Найбільш частими представниками мікрофлори є стафілокок, стрептокок, а в складі асоціацій – кишкова паличка, клебсієла, гриби роду *Candida*. Їхня концентрація досягала $\lg 4,2 - \lg 5,3$ КОЕ/мл. Гарднерельоз виявляють у 22% випадків у II триместрі вагітності. Анаеробна мікрофлора у вагітних представлена пептострептококами, пептококами або бактероїдами. Отже, у вагітних з ЛМ виявляють хронічну вірусну інфекцію та значне бактеріальне забруднення статевих шляхів.

У вагітних з ЛМ великих розмірів необхідно проводити дослідження рівня прогестерону у плазмі крові та у разі зниження показників цього гормону або за клінічної й ультразвукової картини загрози передчасних пологів обов'язково призначати сучасні гестагени. За даними доказової медицини найбільш ефективними на сьогодні є різні фармакологічні форми мікронізованого прогестерону – інтравагінальна, пероральна і сублінгвальна. Добова доза мікронізованого прогестерону не має перевищувати 600 мг.

Крім гестагенів з метою терапії загрози переривання вагітності застосовують препарати магнію (добова доза – 450 мг), інгібітори синтезу простагландинів, препарати токолітичної дії, конкурентні інгібітори окситоцинових рецепторів та інші засоби, дія яких спрямована на пролонгування вагітності і поліпшення фетоплацентарного кровотоку [45, 46, 30].

III триместр вагітності

У III триместрі вагітності у жінок з ЛМ доволі часто спостерігають порушення функції плацентарного комплексу, що може стати причиною СЗРП, дистресу плода, передчасного відшарування плаценти, передчасних пологів. УЗД дозволяє своєчасно виявити можливі відхилення перебігу

вагітності за наявності ЛМ і провести їхню корекцію. При цьому слід пам'ятати, що збільшення товщини плаценти при ЛМ як прояв її компенсаторно-приспосувальних властивостей продовжується безпосередньо до терміну пологів. Крім того, саме у III триместрі спостерігається персистенція плаценти: процес зміни розташування плаценти і лейомиоматозного вузла одне відносно іншого.

У III триместрі товщина плаценти у вагітних із ЛМ становила $36,9 \pm 0,7$ см проти $27,9 \pm 0,6$ см у здорових вагітних. Гіпоплазію діагностовано у 29% жінок із ЛМ. Передчасне «старіння» плаценти спостерігалось у 25,7% обстежених із лейомиомою. Як один із компенсаторних механізмів можна розглядати процес персистенції плаценти: зміна її розташування щодо лейомиоматозних вузлів. Зазвичай це явище спостерігається у терміні 30–35 тиж вагітності, коли відбувається максимальне розтягнення матки, і є наслідком розгортання нижнього сегмента матки.

Ретельне спостереження за вагітними з ЛМ дозволило виявити наявність плацентарної недостатності у 54,5% обстежених і вжити своєчасних заходів у разі дистресу плода, СЗРП, попередження передчасних пологів, відшарування плаценти відповідно до існуючих протоколів, затверджених МОЗ України [47].

Тяжким специфічним ускладненням вагітності за наявності ЛМ є порушення кровообігу у вузлах, що супроводжується вираженим лімфостазом. Ці порушення пояснюються, по-перше, механічними чинниками (стискання, перекручування), по-друге, вегетосудинними та гемодинамічними змінами. Наслідком можуть бути ішемія, венозний застій, чисельні тромбоутворення у вузлах. Дистрофічні зміни лейомиоматозних вузлів проявляються набряком, крововиливом, дегенерацією, некрозом, гіаліновим переродженням, що спричинює можливе збільшення розмірів пухлини під час вагітності.

Збільшення розмірів лейомиоми під час вагітності залежить також і від збільшення внутрішньоматкового тиску (внаслідок росту плода і матки), набряку, що зумовлює перетискання, зміщення кровоносних судин, які живлять пухлину. Негативним наслідком цих процесів можуть бути некробіотичні зміни у вузлах ЛМ. Клінічним проявом цих патологічних процесів є больовий синдром.

Отже, III триместр вагітності у жінок з ЛМ може ускладнюватися:

- загрозою передчасних пологів;
- пізнім гестозом;
- СЗРП;
- ФПН;
- болем у зоні лейомиоматозних вузлів;
- передчасним відшаруванням плаценти;
- анемією;
- помірним багатоводдям або вираженим маловоддям.

Особливої уваги потребує також психоемоційний стан жінки у зв'язку з наближенням терміну пологів. Спостерігаються підвищена емоційність, дратівливість, відчуття невпевненості. Саме тому дуже важливо є психологічна підтримка вагітної з ЛМ родиною і медичними працівниками, а у деяких випадках – психологічна допомога профільного спеціаліста (психолога).

Найбільш часті ускладнення під час та після пологів у жінок з ЛМ:

1. Надмірна крововтрата під час пологів.

Два ретроспективних рандомізованих дослідження вивчали проблему крововтрати під час пологів, і обидва встановили більшу втрату крові під час пологів за наявності ЛМ [31, 32]. В обох дослідженнях надмірна крововтрата спостерігалася лише у жінок з лейомиомою діаметром біль-

ше 5 см. У жінок з великими розмірами лейоміоми в одному дослідженні було виявлено підвищення необхідності проведення гемотрансфузій порівняно з контрольною групою, а також було встановлено пряму корелятивну залежність між розмірами ЛМ і необхідністю проведення гемотрансфузії [32].

2. Слабкість пологової діяльності.

ЛМ може спричинити патологію скорочувальної функції матки. Одне популяційне дослідження з Ізраїлю з проспективним збором даних вивчало це питання. Автори виявили значне підвищення частоти слабкості пологової діяльності у першій період пологів у жінок з ЛМ [37]. Коронадо зі співавторами дослідили частоту дискоординації пологової діяльності на тлі ЛМ і виявили підвищене відношення шансів цієї акушерської патології в основній групі – 1,85 (95% ДІ: 1,65–2,18) [33].

Отже, ЛМ призводить до порушень пологової діяльності й кількості абдомінального розродження та інструментальних вагінальних пологів.

3. Післяпологові кровотечі.

У п'яти РКД вивчали аспекти взаємозв'язку між ЛМ та кровотечами після пологів. Двоє з них виявили, що післяпологові кровотечі частіше спостерігаються у жінок з ЛМ [36, 40], використовуючи великі популяційні бази даних [37]. В одному РКД було встановлено вищий рівень післяпологових кровотеч у породіль з великими розмірами ЛМ [40], а у другому – більш часті гемотрансфузії за наявності великих лейоматозних вузлів (>5 см) [32].

Крім того, тип вузла може також відігравати значну роль: більшу кровотрату спостерігали за наявності інтрамуральної лейоміоми [40] або з шийково-перешийковою локалізацією вузла на відміну від інших локалізацій [34].

4. Хоріоамніоніт та ендоміометрит.

Лише одна дослідницька група вивчала частоту хоріоамніоніту у вагітних з ЛМ [36]. За час проведення 10-річного ретроспективного дослідження не виявлено різниці у частоті хоріоамніоніту між групами. Ці самі автори досліджували рівень ендоміометриту у даного контингенту породіль [36]. Було встановлено статистично незначущу тенденцію до збільшення кількості інфекційних ускладнень у породіль, хворих на ЛМ, порівняно з контролем.

5. Placenta Praevia.

ЛМ підвищує частоту виникнення Placenta Praevia, особливо, коли лейоматозний вузол деформує матку і розміри вузла перевищують 50 мм. Нещодавно проведений мета-аналіз також досліджував цей взаємозв'язок між ЛМ і вірогідністю передлежання плаценти, і було встановлено, що тенденція зростає (OR = 3,53; 95% ДІ: 1,02–6,05) за наявності ЛМ [43].

6. Відшарування плаценти.

Спостерігається значне підвищення частоти відшарування плаценти, яке залежить від розташування лейоміоми у місці імплантації плідного яйця і локалізації плаценти за даними мета-аналізу (OR = 2,63; 95% ДІ: 1,38–3,88) [43].

7. Гістектомія.

У двох РКД вивчали частоту кесарева розтину у жінок з ЛМ, в одному з яких було виявлено 18-разове підвищення частоти абдомінального розродження (5,3% проти 0,3% у контрольній групі) [46], а у другому – у 75 разів (2,9% проти 0,04%) [48].

Тактика ведення пологів за наявності ЛМ

Підготовка вагітної з ЛМ до пологів є обов'язковою і повинна складатися із наступних етапів:

1. Планова госпіталізація у терміні 37–38 тиж вагітності.
2. Клініко-лабораторне обстеження в об'ємі, необхідному для проведення кесарева розтину.

3. Складання плану ведення пологів з урахуванням: особливостей перебігу вагітності; типу і локалізації вузлів пухлини; стану плода; ступеня готовності пологових шляхів.

4. Моніторинг стану плода з вчасним розродженням у разі наявності дистресу плода або СЗРП.

5. Медикаментозна профілактика порушень кровопостачання лейоматозних вузлів.

6. Метаболічна корекція.

7. Санація пологових шляхів.

Показанням до розродження шляхом кесарева розтину з боку ЛМ є:

1. Наявність лейоматозних вузлів у порожнині малого таза.
2. Наявність чисельних великих інтрамуральних лейоматозних вузлів.

3. Наявність лейоматозних вузлів, що перешкоджають просуванню й народженню плода.

4. Наявність рубця на матці після міомектомії.

5. Порушення трофіки лейоматозного вузла.

Під час кесарева розтину жінками переважно проводять консервативну міомектомію, надпихову ампутацію матки без додатків у зв'язку з множинними вузлами. Обстеженим, яким до вагітності виконували емболізацію судин вузлів, проводять кесарів розтин з консервативною міомектомією.

Під час пологів переважала загроза внутрішньоутробної гіпоксії, тому часто пологи завершуються ургентним кесаревим розтином.

ВИСНОВКИ

Лейоміома матки (ЛМ) належить до доброякісних пухлин матки, яка ускладнює перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду, а вагітні з ЛМ належать до групи високого ризику розвитку ускладнень перинатального періоду як з боку жінки, так і з боку плода.

З іншого боку, прогресування вагітності й ріст матки можуть призвести до збільшення розмірів лейоматозних вузлів і порушення їхньої трофіки з розвитком больового і геморагічного синдромів, що потребує ургентного розродження й подальшого хірургічного лікування.

Найчастіше несприятливий перебіг пологів спостерігається у вагітних із аномаліями пологової діяльності на тлі ЛМ зі структурними та функціональними змінами міометрія. Певною мірою ця патологія зумовлена і нейроендокринними порушеннями, що спостерігаються за наявності ЛМ.

Порушення з боку плаценти частіше спостерігають за наявності інтрамурального (тип 2–5) або субмукозного розташування вузла.

Ведення пологів через природні шляхи потребує постійного контролю за характером пологової діяльності й станом плода. За наявності патологічних відхилень перебігу пологів або порушень трофіки лейоматозного вузла показан кесарів розтин з проведенням консервативної міомектомії або гістеректомії без додатків матки.

Незважаючи на значний обсяг досліджень з даної проблеми, причини виникнення та прогресування росту міоми матки залишаються до кінця не з'ясованими. Не встановлено взаємовпливу перебігу вагітності і міоми матки при певних видах локалізації міоми. У зв'язку з викладеним вище, питання ведення вагітності та розродження шляхом кесарева розтину у вагітних з ЛМ у поєднанні з реконструктивно-пластичними операціями та перев'язкою магистральних судин матки для зменшення об'єму крововтрати і збереження репродуктивної функції є на сьогодні досить актуальним.

Необхідні подальше розроблення та обґрунтування ведення вагітності і методів розродження жінок з ЛМ великих розмірів та з множинною ЛМ.

Відомості про авторів

Голяновський Олег Володимирович – Кафедра акушерства та гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5524-4411

Супрунюк Катерина Вікторівна – Кафедра акушерства та гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-1363-311X

Фролов Сергій Володимирович – Кафедра акушерства та гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-4154-6969

Information about authors

Golyanovskiy Oleg V. – Department of Obstetrics and Gynecology №1 Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04112, Kyiv, 9, Dorohozhytska st.; tel.:(044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5524-4411

Supruniuk Kateryna V. – Department of Obstetrics and Gynecology №1 Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04112, Kyiv, 9, Dorohozhytska st.; tel.:(044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-1363-311X

Frolov Serhii V. – Department of Obstetrics and Gynecology №1 Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04112, Kyiv, 9, Dorohozhytska st.; tel.:(044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-4154-6969

Сведения об авторах

Голяновский Олег Владимирович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5524-4411

Супрунюк Екатерина Викторовна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-1363-311X

Фролов Сергей Владимирович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-4154-6969

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):100–7.
- Suhiih GT, Adamyan LV, redaktory. *Novye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevanij.* Moskva: Medi-ehkspo; 2010. 304 s.
- Burlev VA. Proliferativnaya angiogennaya aktivnost ehutopicheskogo i ehktopicheskogo ehndometriya u bolnyh s peritonealnoj formoj ehndometriza. *Problemy reprodukcii.* 2006;(1) : 78–87.
- Aleksenko OO, Medvediev MV. Analysis of reproductive function in women with uterine leiomyoma. *Scientific digest of association of obstetricians and gynecologists of Ukraine.* 2018;1(41):8–14.
- Qidwai GI, Caughey AB, Jacoby AF. Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2006 Feb;107(2 Pt 1):376–82.
- Exacoust s C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1993 Jul; 82(1):97–101.
- Strobel N, Ghidini A, Cavallone M, Pensabene I, Ceruti P, Vergani P. Natural history of uterine leiomyomas in pregnancy. *J Ultrasound Med.* 1994;13(5):399–401.
- Laughlin SK, Baird DD, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE. Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound-screening study. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):630–5.
- Stout MJ, Odibo AO, Graseck AS, Macones GA, Crane JP, Cahill AG. Leiomyomas at routine second-trimester ultrasound examination and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol.* 2010;116(5):1056–63.
- Drupp YU.G, Petrenko TG, Beniuk SV, Abedin, Sereda KI. Some indicators of cytokines, immunological condition and leukographs in women with uterine leiomyoma. *Scientific digest of association of obstetricians and gynecologists of Ukraine.* 2020; 2(46):49–53.
- Medvediev MV, Potapov VO, Polishchikov PI. Kharakterystyky perfuzii miomatoznoi matky do ta pislia orhanozberihaiuchykh metodiv likuvannia. *Medychni perspektyvy.* 2012;17(2):57–62.
- Yuzko OM, Buran W. Rol endoskopii u wnidovlenni reproductyvnoi funkcii v zhinko iz bezplidnyam. *Aktualni putannya pediatrii, akusherstva ta ginekolonii.* 2009; (1): 112–3.
- De Waay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2002;100(1):3–7.
- Vikhyaeva E, editor. *Myoma of the uterus.* Moscow: MEDpress-inform; 2004. 399 s.
- Kosei N. Uterine myoma: etiology and morphogenesis. *Reproductive Endocrinology.* 2018 Apr; 40: 23–32.
- Grande N, Catalano GF, Ferrari S, Marana R. Spontaneous uterine rupture at 27 weeks of pregnancy after laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005;12(4):301.
- Goldberg J, Pereira L, Berghella V, Diamond J, Daraï E, Seiner P, et al. Pregnancy outcomes after treatment for fibromyomata: uterine artery embolization versus laparoscopic myomectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):18–21.
- Strassmann BI. The biology of menstruation in *Homo sapiens*: Total lifetime menses, fecundity, and nonsynchrony in anaturalfertility population. *Curr. Anthropol.* 1997 Feb; 38(1):123–9.
- Donald I, Macvicar J, Brown TG. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet.* 1958;271(7032):1188–95.
- Benacerraf BR, Abuhamad AZ, Bromley B, Goldstein SR, Groszmann Y, Shipp TD, et al. Consider ultrasound first for imaging the female pelvis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(4):450–5.
- Testa AC, Di Legge A, Bonatti M, Manfredi R, Scambia G. Imaging techniques for evaluation of uterine myomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:37–53.
- Hanafi M. Ultrasound diagnosis of adenomyosis, leiomyoma, or combined with histopathological correlation. *J Hum Reprod Sci.* 2013;6(3):189–93.
- Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Rebarber A, Goldstein SR, Tsybmal T. Transrectal scanning: an alternative when transvaginal scanning is not feasible: Transrectal scanning. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(5):473–9.
- Sharma K, Bora MK, Venkatesh BP, Barman P, Roy SK, Jayagurunathan U, et al. Role of 3D ultrasound and Doppler in differentiating clinically suspected cases of leiomyoma and adenomyosis of uterus. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(4):QC08–12.
- Boichuk OH, Maduakolam Cornelius Agody. Uterine leiomyoma – etiology, pathogenesis, treatment in the reproductive age (literature review). *Art of Medicine.* 2020; 2521-1455: 126-30.
- Kosei N, Vasylychenko L, Sukhorebraia E, Shakalo Y. Prynysy lechenia leiomyomu matky. *Reproduktyvnaia endokrynolohyia.* 2012; 1(3):14–20.
- Karlsen K, Hrobjartsson A, Korsholm M, Mogensen O, Humaidan P, Ravn P. Fertility after uterine artery embolization of fibroids: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2018; 297(1):13–25.
- Mara M, Fucikova Z, Kuzel D, Maszkova J, Dunder P, Zizka Z. Hysteroscopy after uterine fibroid embolization in women of fertile age. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007; 33(3):316–24.
- Keltz J, Levie M, Chudnoff S. Pregnancy outcomes after direct uterine

Myoma thermal ablation: Review of the literature. J Minim Invasive Gynecol. 2017;24(4):538–45.

30. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. Obstet Gynecol Surv. 2001;56(8):483–91.

31. Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, Dicker D, Orvieto R, Ben Rafael Z. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment. Hum Reprod. 1995;10(10):2576–8.

32. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. Fertil Steril. 1998;70(4):687–91.

33. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. Gynecol Endocrinol. 2006;22(2):106–9.

34. Shokeir T, El-Shafei M, Yousef H, Al-lam A-F, Sadek E. Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy: a randomized matched control study. Fertil Steril. 2010;94(2):724–9.

35. Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterine fibroids: a clinical review. Br J Obstet Gynaecol. 1990;97(4):285–98.

36. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? Hum Reprod. 2002;17(6):1424–30.

37. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. Hum Reprod Update. 2007;13(5):465–76.

38. Sinclair DC, Mastroyannis A, Taylor HS. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF- β 3. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):412–21.

39. Galliano D, Bellver J, Díaz-García C, Simón C, Pellicer A. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? Hum Reprod Update. 2015;21(1):13–38.

40. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. Fertil Steril. 1981;36(4):433–45.

41. Ezzedine D, Norwitz ER. Are women with uterine fibroids at increased risk for adverse pregnancy outcome? Clin Obstet Gynecol. 2016;59(1):119–27.

42. Pritts EA, Olive DL. When should uterine fibroids be treated? Curr Obstet Gynecol Rep. 2012;1(2):71–80.

43. Kulakov V, Shmakov G. Miomehktomiya i beremennost. Moskva: Med. press-inform; 2001. 342 s.

44. Sidorova I. Mioma матки i beremennost. Moskva: Medicina; 1985. 192 s.

45. Johnson G, MacLehose RF, Baird DD, Laughlin-Tommaso SK, Hartmann KE. Uterine leiomyomata and fecundability in the Right from the Start study. Hum Reprod. 2012;27(10):2991–7.

46. Bozdag G, Esinler I, Boynukalin K, Aksu T, Gunalp S, Gurgan T. Single intramural leiomyoma with normal hysteroscopic findings does not affect ICSI-embryo transfer outcome. Reprod Biomed Online. 2009;19(2):276–80.

47. Kolomiitseva A, Skrypchenko N, Didenko L, Zhabchenko I. Leiomyoma матки pry vahitnosti y pislia polohiv. Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal. 2007;1(7):127–31.

48. Exacoustòs C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. Obstet Gynecol. 1993;82(1):97–101.

Стаття надійшла до редакції 19.04.2021

Журнал «Репродуктивне здоров'я жінки» індексується та/або представлений тут:

- «Бібліометрика української науки»
- «Наукова періодика України» (Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського)
- Google Scholar
- Copernicus International
- Science Index (eLIBRARY.RU)
- CrossRef (статтям журналу присвоюється цифровий ідентифікатор об'єкта (DOI))
- INFOBASEINDEX
- ReaserchBib
- SIS
- Directory of Research Journals Indexing (DRJI)
- Open Academic Journals Index (OAJI)
- Bielefeld Academic Search Engine (BASE)
- International Innovative Journal Impact Factor (IJIF)
- Hinari



Передчасні пологи: питання прогнозування, профілактики та ведення (Огляд літератури)

Є.В. Петренко¹, К.Р. Струбчевська²

¹Дніпровський державний медичний університет

²КНП «Криворізький міський клінічний пологовий будинок № 1» Криворізької міської ради

Передчасні пологи – це основна причина неонатальної смертності та найпоширеніше показання до антенатальної госпіталізації. Приблизно 15 млн дітей у всьому світі щорічно народжуються передчасно. З них 1 млн помирає у віці до 5 років, що становить 18% від усіх смертей дітей цього віку. З передчасними пологами пов'язані 35% випадків ранньої і пізньої неонатальної смерті новонароджених (віком до 28 днів).

Патофізіологія передчасних пологів включає щонайменш чотири основних патогенетичних механізми. Вивченими ланками цього процесу є: передчасна активація материнської або фетальної гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-залозної системи, запалення або інфекція, децидуальний крововилив та патологічне перерозтягнення матки. Діагноз передчасних пологів базується на визначенні наявності регулярних маткових скорочень, які обов'язково супроводжуються цервікальними змінами. Кровотеча з піхви та/або розрив плодових оболонок лише підвищують вірогідність цього діагнозу.

Для підвищення точності діагностики та оцінювання потенційного ризику виникнення передчасних пологів, за наявності симптомів у вагітної, запропоновано виконувати такі діагностичні тести: трансвагінальне ультразвукове вимірювання довжини шийки матки; виявлення у вагінальних виділеннях фетального фібронектину (fFN), фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IGFBP-1), плацентарного альфа-мікроглобуліну; визначення співвідношення у крові білка-4, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IBP4), і глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG), – PreTRM-тест.

Правильне визначення жінок, які народять передчасно, дозволяє вчасно здійснити заходи, що спрямовані на покращання результатів для новонародженого. Вони включають курс профілактики респіраторного дистрес-синдрому (РДС) новонародженого кортикостероїдами; профілактику стрептококової інфекції групи В; магнізальну терапію для протекції нервової системи плода; транспортування до закладу III рівня перинатальної допомоги з відповідним рівнем надання допомоги вагітній та новонародженому. До профілактично-лікувальних заходів, які проводять жінкам з групи високого ризику передчасних пологів: належать, вживання прогестерону, накладання серкляжу на шийку матки, використання акушерського пессарію.

Ключові слова: передчасні пологи, фактори ризику, діагностичні тести, токолітична терапія, антибіотикопрофілактика, застосування прогестерону, серкляж на шийку матки, акушерський пессарій.

Preterm labor: issues of prognosis, prevention and management (Literature review)

Ye. Petrenko, K.P. Strubchevka

Preterm labor is the leading cause of neonatal mortality and the most common cause for antenatal hospitalization. Approximately 15 million babies are born preterm each year worldwide. Of those, one million babies die before the age of 5, which is 18% of all deaths of children at this age. 35% of early and late neonatal mortality (under 28 days of age) is associated with preterm birth.

The pathophysiology of preterm labor includes at least four major pathogenetic mechanisms. The studied components of this process are premature activation of the maternal or fetal hypothalamic-pituitary-adrenal system, inflammation or infection, decidual hemorrhage and pathological overdistension of the uterus. The diagnosis of preterm labor is based on the determination of concomitant regular uterine contractions and cervical changes. Vaginal bleeding and/or rupture of the amniotic membranes only increase the likelihood of this diagnosis.

To improve the accuracy of diagnosis and assess the potential risk of preterm birth in the presence of symptoms in pregnant women, it is proposed to use such diagnostic tests as transvaginal ultrasound to measure cervical length; detection in vaginal fluids of fetal fibronectin (fFN), phosphorylated protein-1, which binds insulin-like growth factor (IGFBP-1), placental alpha-microglobulin; the ratio of insulin-like growth factor binding protein 4 (IBP4) and sex hormone binding globulin (SHBG) – PreTRM-test.

Correct identification of women in the true preterm labor allows performing appropriate actions, which results in better outcomes for the newborn. These are using of corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome (RDS) of the newborn; prevention of group B streptococcal infection; magnesium sulfate to protect the baby's nervous system; transportation to the institution of the third level of perinatal care, which can provide a newborn with appropriate medical care. Preventative and therapeutic measures for women, which have a high risk of preterm labor, include taking progesterone, cervical cerclage and an application of obstetric pessary.

Keywords: preterm labor, risk factors, diagnostic tests, tocolytic treatment, antibiotic prophylaxis, progesterone supplementation, cervical cerclage, cervical pessary.

Преждевременные роды: вопросы прогнозирования, профилактики и ведения (Обзор литературы)

Е.В. Петренко, Е.Р. Струбчевская

Преждевременные роды – это основная причина неонатальной смертности и наиболее распространенное показание к антенатальной госпитализации. Примерно 15 млн детей во всем мире ежегодно рождаются преждевременно. Из них 1 млн умирает в возрасте до 5 лет, что составляет 18% от всех смертей детей этого возраста. С преждевременными родами связаны 35% случаев ранней и поздней неонатальной смерти новорожденных (в возрасте до 28 дней).

Патофизиология преждевременных родов включает, как минимум, четыре основных патогенетических механизма. Изученными звеньями этого процесса являются: преждевременная активация материнской или фетальной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, воспаление или инфекция, децидуальное кровоизлияние и патологическое перерастяжение матки. Діагноз преждевременных родов основывается на определении наличия регулярных маточных сокращений, которые обязательно сопровождаются изменениями шейки матки. Кровотечение из влагалища и/или разрыв плодных оболочек лишь повышают вероятность этого диагноза.

Для повышения точности диагностики и оценки потенциального риска возникновения преждевременных родов, при наличии симптомов у беременной, предложено выполнять такие диагностические тесты: трансвагинальное ультразвуковое измерение длины шейки матки;

виявлення в вагінальних виділеннях фетального фібронектину (fFN), фосфорильованого протеїну-1, зв'язуючого інсуліноподібний фактор росту (IGFBP-1), плацентарного альфа-мікроглобуліну; визначення співвідношення в крові білка-4, зв'язуючого інсуліноподібний фактор росту (ІРР4), і глобуліну, зв'язуючого статеві гормони (SHBG), – PreTRM-тест.

Правильне визначення жінок, які народять преждевременно, дозволяє вчасно прийняти заходи, які спрямовані на покращення результату для новонародженого. Вони включають курс профілактики респіраторного дистрес-синдрому (РДС) новонародженого кортикостероїдами; профілактику стрептококкової інфекції групи В; магнізальну терапію для захисту нервової системи плода; транспортування в заклад III рівня перинатальної допомоги з відповідним рівнем допомоги вагітній і новонародженому. К профілактичним і лікувальним заходам, які проводять жінкам з групи високого ризику преждевременних родов, відносять прийом прогестерону, накладання шийки матки, використання акушерського пессарія.

Ключові слова: преждевременные роды, фактори ризику, діагностичні тести, токолітична терапія, антибіотикопрофілактика, використання прогестерону, шийка матки, акушерський пессарій.

Передчасні пологи – це основна причина неонатальної смертності та найпоширеніший привід для антенатальної госпіталізації [31, 48]. Приблизно 15 млн дітей у всьому світі щорічно народжуються передчасно. З них 1 млн помирає у віці до 5 років, що становить 18% від усіх смертей дітей цього віку. З передчасними пологами пов'язані 35% випадків ранньої і пізньої неонатальної смерті новонароджених (віком до 28 днів) [48].

Наразі у світі існує значна варіабельність рівня передчасних пологів. Однак він особливо високий у країнах з низьким та середнім рівнями доходів. На жаль, частота передчасних пологів продовжує зростати. Інститут медицини (США) у 2006 році оцінив, що щорічні витрати на передчасно народжених дітей становлять близько \$26,2 млрд, або більше \$51 000 на одну дитину [48].

Епідеміологія

Щорічно з 15 млн передчасних пологів понад 84% припадає на 32–36 тиж вагітності. Лише близько 5% потрапляють у категорію надзвичайно передчасних пологів (<28 тиж вагітності), а 10% відбуваються на 28–32-у тижні гестації [31, 36, 48].

На шість країн – Індію, Китай, Нігерію, Пакистан, Індонезію та США – припадає 50% (~ 7,4 млн) передчасно народжених дітей від загальної кількості у світі [48].

Середній рівень передчасних пологів у країнах з низьким рівнем доходу становить близько 12% порівняно з 9,4% та 9,3% у країнах із середнім та високим рівнем доходу відповідно [48].

Визначення

В Україні передчасними вважають ті пологи, які відбулись у терміні вагітності з 22 тижнів і до 36 тиж і 6 днів, що відповідає критеріям, які визначає Американський коледж акушерів та гінекологів (ACOG) [31].

До факторів ризику виникнення передчасних пологів належать:

- передчасні пологи в анамнезі;
- перенесені втручання на шийці матки (біопсія, конізація);
- багаторазові дилатація і кюретаж;
- аномалії розвитку матки;
- вік вагітної менше 17 або більше 35 років;
- низький соціально-економічний статус;
- індекс маси тіла (ІМТ) <19 кг/м² або маса тіла до вагітності <50 кг;
- тривала робота (>80 годин на тиждень);
- тяжка фізична праця (робота позмінно, стояча робота більше 8 год на добу);
- багатоплідна вагітність;
- аномалії розвитку плода;
- внутрішньоутробна інфекція;
- багато- або маловоддя;
- використання допоміжних репродуктивних технологій;
- екстрагенітальні захворювання матері (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, апендицит, пієлонефрит, пневмонія);
- істміко-цервікальна недостатність (ІЦН);
- кровотеча в I та II триместрах вагітності;

- вживання матер'ю наркотиків (кокаїн, героїн), зловживання алкоголем та паління [9, 31, 48].

Патогенез

Патофізіологія передчасних пологів включає щонайменше чотири основні патогенетичні механізми. Вивченими ланками цього процесу є: передчасна активація материнської або фетальної гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи, запалення або інфекція, децидуальний крововилив та патологічне перерозтягнення матки (рис. 1) [28, 29, 36, 44].

Діагностика

Діагноз передчасних пологів базується на визначенні наявності регулярних маткових скорочень, які обов'язково супроводжуються цервікальними змінами. Кровотеча з піхви та/або розрив плодових оболонок лише підвищують вірогідність цього діагнозу [9, 28, 31].

Для підтвердження початку передчасних пологів доцільно користуватися наступними специфічними критеріями:

- скорочення матки (≥4 кожні 20 хв або ≥8 за 1 год)

плюс

- дилатація шийки матки ≥3 см *або*
- довжина шийки матки <20 мм під час виконання трансвагінального ультразвукового дослідження (УЗД) *або*
- довжина шийки матки від 20 до 30 мм під час виконання трансвагінального УЗД і позитивний тест на фетальний фібронектин [9, 28].

Вагітні з підозрою на передчасні пологи також можуть скаржитись на тазовий біль, виділення з піхви, біль у спині та спастичний біль внизу живота (подібний до менструального).

У більшості країн виявлення початку передчасних пологів ґрунтується лише на клінічних суб'єктивних даних, що призводить до підвищення числа як випадків госпіталізації та витрат, так і непотрібних і потенційно шкідливих втручань, таких, як застосування токолітиків і кортикостероїдів [9].

Тому для підвищення точності діагностики та оцінювання потенційного ризику виникнення передчасних пологів, за наявності симптомів у вагітної, запропоновано виконувати такі діагностичні тести:

- трансвагінальне ультразвукове вимірювання довжини шийки матки;
- виявлення у вагінальних виділеннях фетального фібронектину – fFN, фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту – IGFBP-1, плацентарного альфа-мікроглобуліну-1 – PAMG-1 (рис. 2) [28, 31, 36].

Фетальний фібронектин (fFN) – це ізоформа фібронектину з унікальною ділянкою III-CS. Він є основним глікопротеїном позаклітинного хоріодецидуального матриксу, який знаходиться в амніотичній рідині та переважно на межі хоріонічної (плодової) та децидуальної (материнської) тканин [28, 36, 46].

У сироватці крові та амніотичній рідині концентрація fFN висока протягом всієї вагітності, а виявлення його у цервікальному секреті можливе до 22 тиж або після 37 тиж вагітності. Для визначення вмісту fFN у цервіко-вагінальному секреті застосовують метод імуноферментного аналізу. Концентрація fFN у ва-

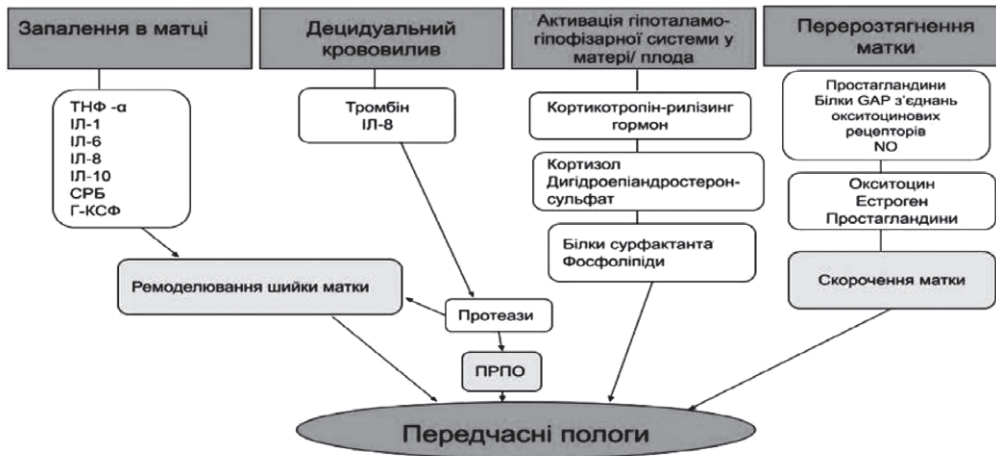


Рис. 1. Ланки патогенезу передчасних пологів

(Примітки: TNF-α – фактор некрозу пухлини; IL – інтерлейкіни 1,6,8,10; CRP – С-реактивний білок; Г-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор; NO – оксид азоту; Білки GАР – білки-активатори ГГФ-азної активності [34])

гінальному секреті понад 50 нг/мл у терміні вагітності від 22 до 37 тиж пов'язана із підвищеним ризиком передчасних пологів протягом найближчих 7 діб. Тест на визначення fFN доступний у двох основних формах в країнах Європейського Союзу та США, наразі не доступний на території України [28, 36, 46].

Нещодавно розроблено кількісний експрес-тест на fFN. В одному дослідженні продемонстровано вищу клінічну цінність порівняно з традиційним якісним тестом. Однак в іншому дослідженні дійшли висновку, що кількісний тест не поліпшує прогнозування передчасних пологів протягом 7 днів порівняно з якісним тестом на fFN у поєднанні з вимірюванням довжини шийки матки [36, 46].

Фосфорильований протеїн-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ph IGFBP-1), виробляється плацентарними

децидуальними клітинами і визначається у цервікальному слизі. Для якісного визначення білка матеріал з піхви беруть за допомогою гінекологічного дзеркала у період між 22-м та 36-м тижнями вагітності [36, 46].

Через 5 хв отримують результат за допомогою експрес-проби з імпрегнованим субстратом на основі імунохроматографії (Actim Partus, Medix Biochemica, Кауніайнен, Фінляндія) [34, 36, 46].

Плацентарний альфа-1 мікроглобулін (PAMG-1) – це ще один глікопротеїд, який продукується децидуальною оболонкою і знаходиться у високих концентраціях в амніотичній рідині. Для його виявлення вагінальний мазок з піхви беруть без використання гінекологічного дзеркала у вагітних у терміні від 20 до 37 тиж гестації. Результат отримують вже через 5 хв за допомогою імунологічного експрес-тесту з імпрегно-

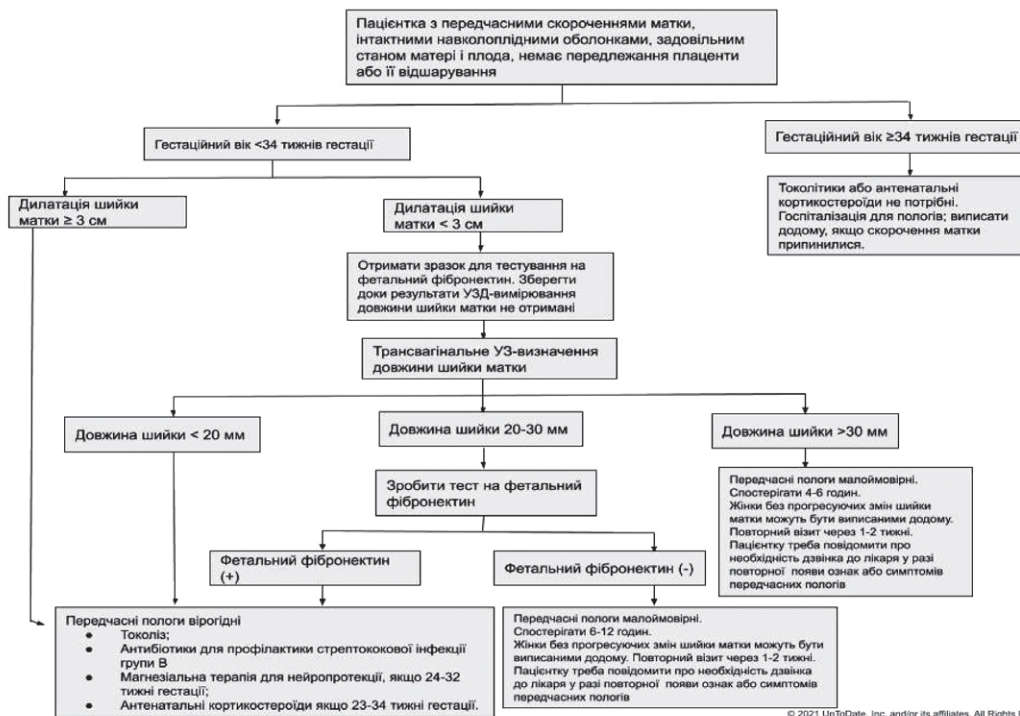


Рис. 2. Алгоритм ведення вагітної з підозрою на передчасні пологи [34]

Порівняльна таблиця ефективності біохімічних маркерів прогнозування передчасних пологів [36, 46]

Біомаркер	Назва тесту	Граничні показники	Абс.	SN (%)	SP (%)	Позитивне прогностичне значення (%)	Негативне прогностичне значення (%)
Якісне виявлення фФН [54]	Тест-система fFN/QuikCheck	50 нг/мл	4285	76	83	25	98
Кількісне визначення фФН [33]	Тест-система fFN 10Q Analyser	10 нг/мл	350	96	42	29	98
		50 нг/мл	350	91	65	39	97
		200 нг/мл	350	71	84	52	92
		500 нг/мл	350	42	96	71	87
phIGFBP-1	Actim Partus	10 нг/мл	2159	67	79	35	93
PAMG-1	PartoSure	1 нг/мл	353	84	95	77	97

Примітка: фФН – фетальний фібронектин; phIGFBP-1 – фосфорильований протеїн-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту; PAMG-1 – плацентарний альфа-мікроглобулін-1; SN – чутливість; SP – специфічність.

ваним субстратом (PartoSure Test, Parsagen Diagnostics, Inc., США) [36, 46].

За межами України з 2017 року для визначення ризику передчасних пологів доступний *PreTRM Test*, який базується на визначенні співвідношення у крові білка-4, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ІВР4), і глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG). Цей тест має чутливість 75% та специфічність 74% в прогнозуванні передчасних пологів.

У таблиці приведено порівняння специфічності, чутливості і ефективності цих тестів в прогнозуванні передчасних пологів протягом 7 днів у жінок з симптомами.

Правильне визначення жінок, які народять передчасно, дозволяє вчасно здійснити заходи, що спрямовані на покращання прогнозу новонародженого, а саме:

- курс профілактики респіраторного дистрес-синдрому (РДС) новонародженого кортикостероїдами;
- профілактика стрептококової інфекції групи В;
- магnezіальна терапія для протекції нервової системи плода;
- транспортування до закладу III рівня перинатальної допомоги [1, 12, 24, 37, 39, 40].

Обрана тактика і об'єм втручання залежать від терміну вагітності. У разі виникнення передчасних пологів у жінок до 34 тиж вагітності рекомендуються такі заходи.

Токолітична терапія

Проводять токолітичну терапію з метою затримки пологів до 48 год, для досягнення максимального фетального ефекту кортикостероїдів і, за потреби, для переведення жінки у медичний заклад III рівня надання перинатальної допомоги [25, 41, 47].

1. З 24 до 32 тиж вагітності жінкам у якості токолітика для затримання пологів пропонується індометацин як терапія першої лінії [25, 40, 41]. Протипоказаннями до його використання є наявність у матері тромбоцитарної дисфункції, коагулопатії, печінкової, ниркової дисфункції, пептичної виразки або бронхіальної астми (у жінок з гіперчутливістю до ацетилсаліцилової кислоти). Крім того, рекомендовано уникати використання індометацину в терміні гестації більше 32 тиж, а курс лікування не повинен перевищувати 72 год через ризик передчасного звуження або закриття боталової протоки і виникнення маловоддя [41, 47].

Для інгібування пологової діяльності використовують такі дози індометацину: 50–100 мг – у якості навантажувальної дози (перорально або ректально) з переходом на підтримувальну дозу – 25 мг перорально кожні 4–6 год [41, 47].

2. Для жінок у терміні гестації 32–34 тиж, які є кандидатами для токолізу, пропонується ніфедипін як препарат першої лінії [1, 41, 47].

Він справляє такі побічні ефекти, як запаморочення, почервоніння обличчя, гіпотензія, серцебиття (через розвиток периферійної вазодилатації, яка рефлекторно підвищує частоту серцевих скорочень; цей механізм компенсації виникає у жінок з нормальною функцією міокарда) [47].

Для токолізу спочатку вживають навантажувальну дозу 20–30 мг ніфедипіну перорально з переходом на підтримувальну – 10–20 мг перорально кожні 3–8 год до 48 год, максимальна доза ніфедипіну становить 180 мг/добу [1, 41, 47].

3. Якщо препарат першої лінії не інгібує скорочення матки, рекомендовано припинити його введення і розпочати терапію препаратами другої лінії. У терміні вагітності 24–32 тиж до таких препаратів належить ніфедипін, а у терміні 32–34 тиж гестації – тербуталін (агоніст β_2 -адренорецепторів) [25, 47]. Рекомендовано уникати одночасного використання декількох токолітиків через підвищений ризик побічних ефектів і відсутність доказовості кращої ефективності [41, 47].

При використанні тербуталіну можливий розвиток таких побічних ефектів, як тахікардія, гіпотензія, тремор, серцебиття, задишка, дискомфорт за грудниною, набряк легень, гіпокаліємія та гіперглікемія [41, 47].

Використовують наступний режим уведення тербуталіну: 0,25 мг підшкірно кожні 20–30 хв, до 4 доз або до моменту досягнення токолізу. Потім 0,25 мг кожні 3–4 год, доки маткові скорочення будуть відсутні протягом 24 год [41, 47].

Також використовують такі препарати у якості токолітиків, але вони менш ефективні:

1. Атосібан. Його основна дія – блокування рецепторів окситоцину, що сприяє зниженню тонуусу міометрія і зменшенню скоротливості матки. Відсутність системного впливу на матір та плід, а також небезпечних побічних реакцій вирізняють антагоністів рецепторів окситоцину серед інших токолітичних препаратів. Безпека для матері та плода дає можливість використовувати цей токолітичний засіб на догоспітальному етапі під час транспортування до акушерського відділення III рівня надання медичної допомоги [1, 22, 47].

Але мета-аналіз 2014 року рандомізованих клінічних досліджень, які порівнювали дію антагоністів окситоцинових рецепторів (атосібан, барусібан) з плацебо для пригнічення передчасних пологів, довів, що використання цих препаратів не зменшує ризику передчасних пологів протягом 48 год після початку лікування (ВР 1,05; 95% ДІ: 0,15–7,43; два дослідження, 152 жінки) [22]. Ураховуючи суперечливі висновки, препарат потребує подальших досліджень.

2. Сульфат магнію. Мета-аналіз рандомізованих клінічних досліджень 2014 року, які порівнювали сульфат магнію з плацебо, засвідчив, що він не знижує ризику передчасних пологів протягом 48 год після початку його уведення (ВР 0,56; 95% ДІ: 0,27–1,14; три дослідження, 182 жінки) [12, 24, 41].

3. Донори оксиду азоту (нітрогліцерин). Мета-аналіз рандомізованих клінічних досліджень 2014 року, що порівнював нітрогліцерин з плацебо (3 дослідження), агоністами бета-адренорецепторів (9 досліджень) і ніфедипіном (1 дослідження), продемонстрував, що використання нітрогліцерину суттєво не збільшило тривалості вагітності більше 48 год з початку виникнення пологової активності [17].

Доведено, що ліжковий режим, підвищена гідратація, седативні препарати, призначення антибіотиків та застосування прогестерону неефективні для попередження передчасних пологів [2, 30, 41–43, 47]

Профілактика респіраторного дистресу плода

Токोलітична терапія дає час для проведення антенатального курсу кортикостероїдами, який знижує кількість випадків респіраторного дистрес-синдрому, внутрішньоплодочкових крововиливів, некротизуючого ентероколіту, сепсису та неонатальної смерті приблизно на 50% [13, 23, 32, 39, 41].

У терміні вагітності <22 тиж кортикостероїди не застосовують у зв'язку з тим, що у плода ще недостатня кількість примітивних альвеол, на які може вплинути препарат.

У терміні від 22+0 до 22+6 тижнів необхідне спільне консультування вагітної неонатологом, акушером-гінекологом з приводу доцільності проведення антенатального курсу кортикостероїдами. Вагітна може отримати його тільки у тому випадку, якщо планується інтенсивна терапія новонародженого [13, 15, 39, 32].

При цьому жінка має бути поінформована, що при уведенні антенатальних кортикостероїдів шанс вижити у новонародженого вище (38,5% порівняно з 17,7%), і виживання без значних захворювань становить 4,4% і 1,0% відповідно. У дітей, народжених у ці терміни, можливі: виникнення внутрішньоплодочкового крововиливу, розвиток кістозної перивентрикулярної лейкомаляції, некротизуючого ентероколіту, інфекції, тяжкої ретинопатії недоношених та хронічного захворювання легень [13, 15, 33, 39, 40].

Відповідно до більшості рекомендацій, курс антенатальних кортикостероїдів проводять всім вагітним у терміні гестації від 23+0 до 33+6 тижнів, які мають високий ризик передчасних пологів протягом наступних 7 днів [13, 15, 40].

Цей курс включає уведення бетаметазону у кількості 12 мг внутрішньом'язово кожні 24 год – усього 2 дози або 4 дози по 6 мг дексаметазону внутрішньом'язово через кожні 12 год. Є суперечливі дані, що бетаметазон має перевагу над дексаметазоном [13, 23, 39].

До 34 тиж можливе проведення повторного антенатального курсу кортикостероїдами, якщо є ризик передчасних пологів протягом наступних 7 днів і симптоми ще спостерігаються або з'явилися знову. Але лише за умови, якщо гестаційний вік під час проведення першого курсу був ≤ 28 тиж і від останнього уведення препарату минуло більше 7–10 діб. Переваги двох курсів у разі існування загрози передчасних пологів є доведеними, а негативний вплив на фізичний розвиток плода виникає у разі призначення ≥ 4 курсів. Але вже у цьому випадку одноразово вводять 12 мг бетаметазону [13, 23, 32, 33].

Нейропротекція плода

З метою нейропротекції плода рекомендовано проводити магnezіальну терапію при передчасних пологах у терміні від 24 до 32 тиж гестації [24, 27]. У 5 рандомізованих контрольованих дослідженнях, з яких у 4 нейропротекція плода була першочерговою метою, відносний ризик (ВР) церебрального

паралічу становив 0,69 (95% довірчий інтервал (ДІ): 0,54–0,87) та моторної дисфункції у новонароджених – ВР 0,61 (95% ДІ: 0,44–0,85) без впливу на смертність або інші неврологічні порушення чи інвалідність протягом перших років життя. Найбільшу перевагу малюки отримують при призначенні сульфату магнію до 30+0 тижнів вагітності [16, 24, 27, 49].

Рекомендовано вводити навантажувальну дозу 4 г сухої речовини сульфату магнію протягом 20 хв внутрішньовенно з переходом на підтримувальну дозу 1 г/год. Уведення препарату припиняють після народження дитини або після 24 год магnezіальної терапії, якщо пологи не відбулись [16, 24, 39].

Протипоказанням до введення сульфату магнію є Myasthenia Gravis, у зв'язку з тим, що його використання може спровокувати міастенічний криз [6, 12]. Також слід уникати його застосування у жінок з міокардіальною дисфункцією та порушеннями роботи провідної системи серця через антиінотропний ефект препарату. У разі зниженої функції нирок через порушення процесу елімінації препарат може розвинути магнезіальна токсичність [12, 16].

Під час проведення магnezіальної нейропротекції потрібно обов'язково контролювати у жінки глибокі сухожилкові рефлекси та кількість виділення сечі за годину. Підтримувальну фазу терапії можна продовжувати, тільки якщо наявний колінний рефлекс (втрата рефлексів є першим проявом симптоматичної гіпермагнемії), частота дихання – більше 12 за 1 хв, а сечі виділяється більше 100 мл протягом 4 год [24, 49].

Антибіотикопрофілактика неонатальної інфекції, спричиненої стрептококком групи В

Стрептокок групи В (СГВ або Streptococcus agalactiae) колонізує травний тракт і статеві шляхи 15–40% вагітних [5, 8, 14, 18, 26]. Хоча ця колонізація безсимптомна, вона є критичною детермінантою інфекції у новонароджених та дітей грудного віку (до 90 днів), у яких СГВ є найчастішою причиною бактеріальної інфекції, зокрема менінгіту і сепсису [4, 5, 8, 20, 38].

При негативних результатах культурального дослідження СГВ немає необхідності проводити антибіотикопрофілактику лише протягом наступних 5 тиж, оскільки бактеріологічні дослідження не мають предиктивної цінності більше цього терміну [4, 5, 8].

Рекомендовано проводити антибіотикопрофілактику, якщо:

1. Статус носійства СГВ невідомий і позитивний будь-який з критеріїв:
 - почались передчасні пологи (термін гестації менше 37+0 тижнів) *або*
 - температура тіла матері $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ *або*
 - минуло 18 год з моменту порушення цілісності плодкових оболонок [8].
2. Виявлення СГВ при бактеріологічному дослідженні матеріалу з промежини або прямої кишки [5] *або*
3. В анамнезі є народження дитини з ранньою інфекцією СГВ [8, 26] *або*
4. Бактеріурія СГВ у будь-якій кількості протягом даної вагітності [18, 26, 38].

Ефективність антибіотикопрофілактики найвища, коли до народження дитини залишається мінімум 4 год [10, 14, 18, 45]. Пероральний шлях вживання антибіотиків не рекомендований [45].

ACOG виділяють такі схеми антибіотикопрофілактики:

- пеніцилін G – 5 млн МО внутрішньовенно, потім 2,5–3 млн МО кожні 4 год до народження дитини,
- ампіцилін – 2 г внутрішньовенно у якості навантажувальної дози і 1 г кожні 4 год до народження дитини – підтримувальна доза.

Для пацієнок з алергією на пеніцилін та низьким ризиком анафілактичного шоку можливе внутрішньовенне введення цефазоліну 2 г з переходом на 1 г кожні 8 год до народження дитини.

За наявності алергії на пеніцилін і високого ризику анафілактичного шоку перевагу надають кліндаміцину по 900 мг внутрішньовенно кожні 8 год до пологів або ванкоміцину 2 г внутрішньовенно з переходом на 1 г кожні 12 год до народження дитини [26].

Профілактика передчасних пологів

До профілактично-лікувальних заходів, які проводять жінкам з групи високого ризику передчасних пологів, належать: застосування прогестерону, накладання серкляжу на шийку матки, використання акушерського песарію [7, 11, 19, 21, 28, 34].

Застосування прогестерону може зменшити ризик передчасних пологів приблизно у третини жінок з одноплідною вагітністю, які мали спонтанні передчасні пологи раніше, та у жінок з короткою шийкою матки, виявленою при трансвагінальному УЗД під час поточної вагітності [34].

Жінкам з одноплідною вагітністю, які раніше мали спонтанні передчасні пологи, доцільним буде профілактичне введення прогестерону. Його застосування починають з II триместра (від 16 до 20 тиж) і продовжують до 36 тиж гестації. Доцільні варіанти включають вагінальні супозиторії 100 або 200 мг на добу, вагінальний гель 8% 90 мг на добу або таблетки 100 мг мікронізованого прогестерону [34].

Важливим елементом антенатального спостереження жінок з групи високого ризику передчасних пологів є оцінювання довжини шийки матки за допомогою трансвагінального УЗД. У разі виявлення до 24 тиж вагітності вкорочення шийки матки ≤ 25 мм – розглянути можливість накладання шва на шийку матки [7].

У жінок із довжиною шийки матки у II триместрі ≤ 25 мм і відсутністю попередніх спонтанних передчасних пологів пропонується щоденне лікування вагінальним прогестероном до 36 тиж вагітності [34].

Застосування прогестерону для профілактики передчасних пологів здається безпечним, оскільки у дослідженнях протягом двох наступних років після використання прогестерону не було виявлено доведених ризиків [34].

Серкляж шийки матки – це хірургічна процедура, за якої шви, дрти або синтетичну стрічку використовують для зміцнення шийки матки. Шляхом механічного збільшення міцності шийки матки може зменшитися ризик несприятливих подій, пов'язаних із цервікальною недостатністю, у тому числі передчасних пологів [3, 7, 19, 35].

Кандидатами для проведення процедури є:

- Жінки з цервікальною недостатністю, які багаторазово мали аборти у II триместрі та / або передчасні пологи. Серкляж краще виконувати у терміні 12–14 тиж вагітності [3, 7, 19].

- Жінки з одноплідною вагітністю, передчасними пологами в анамнезі та виявленою короткою шийкою матки (≤ 25 мм) при трансвагінальному УЗД у терміні гестації від 18 до 23+6 тижнів [3, 7, 19, 21].

- Жінки з цервікальною недостатністю, що була виявлена під час пальцевого дослідження або обстеження шийки матки у дзеркалах у терміні гестації від 18 до 23+6 тижнів [3, 19, 21].

Мета-аналіз рандомізованих клінічних досліджень серкляжу порівняно з відсутністю серкляжу при одноплідній вагітності у 2017 році засвідчив, що розміщення серкляжу зменшує ризик передчасних пологів у терміні < 34 тиж (ВР 0,77; 95% ДІ: 0,66–0,89; дев'ять досліджень, 2415 жінок), а також передчасних пологів у терміні гестації < 37 тиж (ВР 0,80; 95% ДІ: 0,69–0,95) і, ймовірно, передчасних пологів до 28 тиж (ВР 0,80; 95% ДІ: 0,64–1,00). Не було випадків смертей новонароджених та занадто мало досліджень, щоб оцінити, чи існують

відмінності в ефективності при використанні серкляжу за різними показаннями [21, 35].

Трансвагінальне розміщення акушерського песарію використовують для підтримання шийки матки і зміни її напрямку у бік крижів, а також для часткового відведення внутрішньоматкового тиску на передню стінку матки внаслідок вентральнонокосого положення песарію і сакралізації шийки матки. Це сприяє зменшенню навантаження на неспроможну шийку матки внаслідок перерозподілу тиску плідного яйця на тазове дно. Нещодавно проведені рандомізовані дослідження з приводу вивчення ефекту дали суперечливі результати [11].

В одному дослідженні встановлено зниження частоти передчасних пологів з 27% до 6%, тоді як в іншому дослідженні виявлено, що передчасні пологи частіше спостерігалися у групі песарію (9,4%) порівняно з контрольною групою (5,5%) [11].

ВИСНОВКИ

Необхідно належним чином ідентифікувати жінок з групи ризику передчасних пологів за сукупністю факторів (вік, стать плода, психосоціальні навантаження, попередній кесарів розтин, передчасні пологи в анамнезі та ін.). З цією ж метою сонографічне вимірювання довжини шийки матки за допомогою трансвагінального УЗД рекомендоване всім вагітним незалежно від акушерського анамнезу на 18–23+6 тижнях вагітності. На сьогодні ультразвукове вимірювання довжини шийки матки і визначення PAMG-1 або кількісне оцінювання fFN є кращими тестами для виявлення або виключення ризику передчасних пологів.

Клінічно здоровим жінкам, які мають коротку шийку матки (≤ 25 мм) у II триместрі вагітності, з одноплідною або багатоплідною вагітністю і незалежно від акушерського анамнезу рекомендоване лікування вагінальним прогестероном для профілактики передчасних пологів і захворюваності новонароджених.

Токсичні лікарські засоби ніколи не демонстрували поліпшення перинатальних показників здоров'я, хоча здатні зупинити перейми. Використання цих засобів рекомендується тільки з певною метою (застосування кортикостероїдів і / або транспортування вагітної).

Використання кортикостероїдів (бетаметазон або дексаметазон) показано лише за крайньої необхідності (коротка шийка матки, і/або позитивний фібронектин, або ранній плановий кесарів розтин). Повторне застосування стероїдів можливе один раз у монодозі (12 мг) і тільки до 32 тиж вагітності.

Сульфат магнію використовують лише з метою нейропротекції плода при неминучих передчасних пологах до 32 тиж вагітності.

Передчасний термін вагітності не є показанням до кесарева розтину, за винятком наявності конкретних акушерських показань. Вагінальні пологи є безпечним і загальноприйнятним способом народження дітей при одноплідній вагітності і двійні у разі головного передлежання першого плода. Кесарів розтин рекомендований у разі затримки внутрішньоутробного росту плода, тазового передлежання і для двійні – при не головному передлежанні першого плода. Проведення кесарева розтину не показано, але можливе для дітей на ранніх термінах вагітності (22–25 тиж).

Інструментальна допомога при народженні не рекомендується на ранніх термінах вагітності. Однак, за необхідності, перевага надається накладанню вихідних щипців, а не вакуумній екстракції, у терміні до 34 тиж вагітності. Українське важливе відстрочене (через 1–3 хв) перетискання пуповини після народження недоношених дітей, що значно поліпшує прогноз для новонародженого.

Відомості про авторів

Петренко Євген Вікторович – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9; тел.: (056) 766-48-48, (066) 777-27-72. E-mail: vipdoc2@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-4679-3347

Струбчевська Катерина Русланівна – КНП «Криворізький міський клінічний пологовий будинок № 1» Криворізької міської ради, 50000, м. Кривий Ріг, площа Визволення, 11; тел.: (056) 492-37-74. E-mail: k.s11051997@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-8330-1180

Information about authors

Petrenko Yevhen V. – Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Dnipro State Medical University, 49044, Dnipro, Vladimir Vernadsky st., 9; tel.: (056) 766-48-48, (066) 777-27-72. E-mail: vipdoc2@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-4679-3347

Strubchevska Kateryna R. – Kryvyi Rih City Clinical Maternity Hospital № 1, Kryvyi Rih City Council, 50000, Kryvyi Rih, Vyzvolennya Square, 11; tel.: (056) 492-37-74. E-mail: k.s11051997@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-8330-1180

Сведения об авторах

Петренко Евгений Викторович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровского государственного медицинского университета, 49044, г. Днепр, ул. Владимира Вернадского, 9, тел.: (056) 766-48-48, (066) 777-27-72. E-mail: vipdoc2@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-4679-3347

Струбчевская Екатерина Руслановна – КНП «Криворожский городской клинический родильный дом № 1» Криворожского городского совета, 50000, г. Кривой Рог, площадь Освобождения, 11; тел.: (056) 492-37-74. E-mail: k.s11051997@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-8330-1180

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Ali A.A., Sayed A.K., El Sherif L., Loutfi G.O., Mohamed Ahmed A.M., Mohamed H.B., Anwar A.T., Taha A.S., Yahia R.M., Elgebaly A., Abdel-Daim M.M. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of atosiban versus nifedipine for inhibition of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 May;145(2):139-148.
- Acosta E.P., Grigsby P.L., Larson K.B., et al. Transplacental transfer of Azithromycin and its use for eradicating intra-amniotic ureaplasma infection in a primate model. *J Infect Dis.* 2014; 209:898.
- Alfirevic Z., Stampalija T., Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 6:CD008991.
- Baker C. J., Barrett F. F. Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. *J Pediatr.* 1973; 83:919.
- Baker C. J. Neonatal group B streptococcal disease: Prevention. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-group-b-streptococcal-disease-prevention> [subscription required]. Accessed January 9, 2021.
- Benshushan A., Rojansky N., Weinstein D. Myasthenia gravis and pre-eclampsia. *Isr J Med Sci.* 1994; 30:229.
- Berghella V., Odibo A. O., To M. S., et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol.* 2005; 106:181.
- Boyer K. M., Gadzala C. A., Kelly P. D., et al. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Dis.* 1983; 148:802.
- Chao T. T., Bloom S. L., Mitchell J. S., et al. The diagnosis and natural history of false preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2011; 118:1301.
- Colicchia L. C., Lauderdale D. S., Du H, et al. Recurrence of group B streptococcus colonization in successive pregnancies. *J Perinatol.* 2015; 35:173.
- Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223:42.
- Crowther C. A., Brown J., McKinlay C. J., Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Aug 15; (8) :CD001060.
- Crowther C. A., Middleton P. F., Voysey M., et al. Effects of repeat prenatal corticosteroids given to women at risk of preterm birth: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med.* 2019; 16:e1002771.
- de Cueto M, Sanchez M. J., Sampedro A, et al. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B streptococcus. *Obstet Gynecol* 1998. 91:112.
- Deshmukh M, Patole S. Antenatal corticosteroids in impending preterm deliveries before 25 weeks' gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018; 103:F173.
- Doyle L. W., Crowther C. A., Middleton P., Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: A systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009; 113:1327.
- Duckitt K., Thornton S., O'Donovan O. P., Dowsell T. Nitric oxide donors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 May 8;2014(5) :CD002860.
- Edwards M. S., Nizet V., Baker C. J. Group B Streptococcal Infections. In: Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 8th ed, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, et al (Eds), Elsevier, Philadelphia. 2016. – P.411.
- Errol R. Norwitz. Transvaginal cervical cerclage. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/transvaginal-cervical-cerclage> [subscription required]. Accessed March 31, 2021.
- Fairlie T., Zell E. R., Schrag S. Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset group B streptococcal disease. *Obstet Gynecol.* 2013; 121:570.
- Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993; 100:516.
- Flenady V., Reinebrant H. E., Liley HG, et al. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 20;(3):CD004452.
- Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, et al. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200:248.e1.
- Gentle S. J., Carlo W. A., Tan S, et al. Association of Antenatal Corticosteroids and Magnesium Sulfate Therapy With Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Children. *Obstet Gynecol.* 2020; 135:1377.
- Haas D. M., Imperiale T. F., Kirkpatrick P. R., Klein R. W., Zollinger T.W., Goli-chowski A. M. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol.* 2009; 113(3):585-594.
- Hughes R. G., Brocklehurst P., Steer P. J., Heath P, Stenson B. M. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Green-top Guideline No. 36. *BJOG.* 2017;124:e280–e305.
- Hyagriv N. S., Himes K. P. Neuroprotective effects of in utero exposure to magnesium sulfate. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/neuroprotective-effects-of-in-utero-exposure-to-magnesium-sulfate> [subscription required]. Accessed January 9, 2021.
- Iams J. D. Prediction and early detection of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2003; 101:402.
- Kelly R., Holzman C., Senagore P., et al. Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *Am J Epidemiol.* 2009; 170:148.
- Kovacevich G. J., Gaich S. A., Lavin J. P., et al. The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182:1089.
- Lockwood C., Preterm labor: Clinical findings, diagnostic evaluation, and initial treatment. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/preterm-labor-clinical-findings-diagnostic-evaluation-and-initial-treatment> [subscription required]. Accessed January 8, 2021.
- McEvoy C., Schilling D., Peters D., et al. Respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids: a randomized con-

- trolled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202:544.e1.
33. Men-Jean Lee, Guinn D. Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery. *UpToDate* www.uptodate.com/contents/antenatal-corticosteroid-therapy-for-reduction-of-neonatal-respiratory-morbidity-and-mortality-from-preterm-delivery [subscription required]. Accessed January 8, 2021.
34. Norwitz E. R. Progesterone supplementation to reduce the risk of spontaneous preterm birth. *UpToDate*. www.uptodate.com/contents/progesterone-supplementation-to-reduce-the-risk-of-spontaneous-preterm-birth?source=history_widget#H22816883 [subscription required]. Accessed January 24, 2021.
35. Owen J., Hankins G., Iams J. D., et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201: 375.e 1.
36. Palacio M., Kuhnert M., Berger R., Larios C. L., Marcellin L. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014; 14:183.
37. Practice bulletin no. 171: management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4): e 155-e164.
38. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol.* 2020; 135:e51.
39. Renzo Di., Cabero Roura L., Facchinetti F., Helmer H., Hubinont C., Jacobsson B., Jorgensen J. S., Lamont R. F., Mikhailov A., Papantoniou N., Radzinsky V., Shennan A., Ville Y., Wielgos M., Visser G. H. A. Керівництво «Передчасні спонтанні пологи та ведення пологів: рекомендації Європейської асоціації перинатальної медицини» 2018. *Perinatology and pediatric.* Ukraine. 2018;3(75).
40. Roberts D., Brown J., Medley N., Dalziel S. R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3:CD004454.
41. Simhan H. N., Caritis S. Inhibition of acute preterm labor. *UpToDate*. <http://www.uptodate.com/contents/inhibition-of-acute-preterm-labor> [subscription required]. Accessed January 8, 2021.
42. Sosa C. G., Althabe F., Beliz n J. M., Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar 30; 2015(3): CD003581.
43. Stan C. M., Boulvain M., Pfister R., Hirsbrunner-Almagbaly P. Hydration for treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013Nov 4;(11): CD003096.
44. Thomson A. J., on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation. *BJOG.* 2019;126: e152–166
45. Turrentine M. A., Greisinger A. J., Brown K. S., et al. Duration of intrapartum antibiotics for group B streptococcus on the diagnosis of clinical neonatal sepsis. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013; 2013:525878.
46. Vogel I. Biomarkers for the prediction of preterm delivery. *Vogel, P. Thorsen, A. Curry, N. Uldbjerg. Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:516-25.
47. Vogel J. P., Nardin J. M., Dowswell T., et al. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 11;(7):CD006169.
48. Walani S. R. Global burden of preterm birth. *Int J Gynecol Obstet.* 2020; 150: 31–33.
49. Wolf H. T., Huusom L. D., Henriksen T. B., et al. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJOG.* 2020; 127:1180.

Статья надійшла до редакції 26.04.2021

Сучасні підходи до лікування мастопатій та корекції гіперестрогенних станів у жінок фертильного віку

Вл.В. Подольський, В.В. Подольський

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

Серед захворювань, які можуть призводити до ненастання вагітності та передчасного переривання планованої вагітності важливе місце посідають гіперестрогенні стани. Порушення синтезу метаболітів естрадіолу значною мірою впливає на розвиток мастопатії, гіперплазії ендометрія, зміни процесів імплантації заплідненої яйцеклітини, розлади процесів обміну речовин в організмі жінки та є фактором ризику розвитку онкологічних захворювань органів репродуктивної системи.

На сьогодні актуальність проблеми дисгормональних захворювань жіночої репродуктивної системи, у тому числі і грудних залоз, не викликає сумнівів. При цьому дисгормональні захворювання грудної залози є відображенням гормонального неблагополуччя всього жіночого організму та слугують підґрунтям для розвитку раку грудної залози. Основним методом лікування при дисгормональних процесах залишається замісна гормонотерапія. Однак на сьогодні існує альтернатива гормональним препаратам – негормональні фітотерапевтичні комплекси, основою яких є біологічно активні речовини індол-3-карбінол, екстракт прутняка звичайного та поліфеноли. Вони нормалізують метаболізм естрогенів, володіють антипроліферативною активністю, справляють антиоксидантний ефект, реалізують протипухлинну дію.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, мастопатія, передменструальний синдром, гіперплазія ендометрія, гіперестрогенія, гіперпроліферація, індол-3-карбінол, дііндолметан, екстракт прутняка, ресвератрол.

Modern approaches to the treatment of mastopathy and correction of hyperestrogenic conditions in women of fertile age

Vi.V. Podolskyi, V.V. Podolskyi

Among the diseases that can lead to miscarriage and premature termination of a planned pregnancy, hyperestrogenic conditions play an important role. The state of impaired synthesis of estradiol metabolites significantly affects the development of mastopathy, endometrial hyperplasia, impaired implantation of fertilized eggs, metabolic disorders in women and is a risk factor for cancer of the reproductive system.

To date, the urgency of the problem of hormonal diseases of the female reproductive system, including the mammary glands, is beyond doubt. In this case, dysgynecological diseases of the breast are a reflection of hormonal disorders of the entire female body and serve as a basis for the development of breast cancer. The main method of treatment for dysgynecological processes is hormone replacement therapy, but currently there is an alternative to hormonal drugs, which include non-hormonal phytotherapeutic complexes based on the biologically active substances indole-3-carbinol, barberry extract and polyphenols that normalize estrogen antiproliferative activity, have an antioxidant effect, implement antitumor action.

Keywords: reproductive health, mastopathy, premenstrual syndrome, endometrial hyperplasia, hyperestrogenism, hyperproliferation, indole-3-carbinol, diindolmethane, barberry extract, resveratrol.

Современные подходы к лечению мастопатий и коррекции гиперэстрогенных состояний у женщин фертильного возраста

Вл.В. Подольский, В.В. Подольский

Среди заболеваний, которые могут препятствовать наступлению беременности и приводит к ее прерыванию, важное место занимают гиперэстрогенные состояния. Нарушение синтеза метаболитов эстрадиола в значительной степени влияет на развитие мастопатии, гиперплазии эндометрия, изменения процессов имплантации оплодотворенной яйцеклетки, расстройства процессов обмена веществ в организме женщины и является фактором риска развития онкологических заболеваний органов репродуктивной системы.

На сегодня актуальность проблемы дисгормональных заболеваний женской репродуктивной системы, в том числе и грудных желез, не вызывает сомнений. При этом дисгормональные заболевания грудной железы являются отражением гормонального неблагополучия всего женского организма и служат основой для развития рака грудной железы. Основным методом лечения при дисгормональных процессах остается заместительная гормонотерапия. Однако сегодня существует альтернатива гормональным препаратам – негормональные фитотерапевтические комплексы, основой которых являются биологически активные вещества индол-3-карбинол, экстракт прутняка обыкновенного и полифенолы. Они нормализуют метаболізм естрогенів, обладают антипроліферативной активностью, оказывают антиоксидантный эффект, реализуют противоопухолевое действие.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, мастопатия, предменструальный синдром, гиперплазия эндометрия, гиперэстрогенія, гиперпроліферація, індол-3-карбінол, дііндолметан, екстракт прутняка, ресвератрол.

Стан репродуктивного здоров'я населення – один з найважливіших показників розвитку суспільства. Серед багатьох параметрів, що характеризують стан репродуктивного здоров'я, важливим є показник народжуваності.

Показник народжуваності в Україні перейшов до негативного приросту, починаючи з 2013 року. Так, коефіцієнт народжуваності у 2012 році становив 1,53 дітей, народжених живими, на одну жінку, а у 2018 році цей показник

знизився до 1,3. Такі самі тенденції спостерігаються і за кордоном [1, 2]. У Великій Британії, за даними Світового Банку, у 2012 році показник народжуваності становив 1,92, а у 2018 році – 1,68 дітей, народжених живими, на одну жінку. У таких умовах цінність настання вагітності, її збереження та народження здорової дитини значно зростає та виходить на перший план серед пріоритетних напрямків розвитку держави [3].

Наявність військового конфлікту на сході нашої країни, дестабілізація вітчизняної економіки та світова пандемія коронавірусної хвороби негативним чином впливають як на економічну складову підтримання народження дітей, так і на репродуктивне і соматичне здоров'я українських жінок фертильного віку [2]. Важливими механізмами впливу на показники народжуваності в Україні є зниження материнської перинатальної захворюваності та смертності, зниження рівня постнатальної смертності, контроль показників настання непланованої вагітності.

Серед захворювань, які можуть призводити до ненастання вагітності та передчасного переривання планованої вагітності, важливе місце посідають гіперестрогенні стани [4, 5]. Порушення синтезу метаболітів естрадіолу значною мірою впливає на розвиток дисгормональної патології репродуктивних органів – зокрема, гіперплазії ендометрія, порушення процесів імплантації заплідненої яйцеклітини, мастопатії, порушення процесів обміну речовин в організмі жінки – та є фактором ризику розвитку онкологічних захворювань [5].

Відомо, що естрогени як стероїдні гормони розподіляються та три типи: естрон (E1), естрадіол (E2) та естріол (E3) і регулюють функцію органів репродуктивної системи, формування статурі, пубертатний розвиток та настання вагітності [7]. Після синтезу естрогенів відбувається їхнє окиснення у печінці за допомогою групи ферментів цитохрому P450, а саме – ізоферменту CYP1A1 з утворенням 2-гідроксіестрогену та 2-гідроксіестрадіолу.

Завдяки 2-гідроксіестрогену відбувається зниження проліферативної активності клітин [8]. При зв'язуванні естрогенів з ізоферментом CYP1B1 утворюється 4-гідроксіестроген, а при зв'язуванні з ізоферментом CYP3A4 утворюється 16-гідроксіестроген. Обидва ці метаболіти мають вплив, зворотний до впливу 2-гідроксіестрогену [9]. Вони стимулюють проліферативну активність клітин органів репродуктивної системи, зокрема, можуть бути причиною розвитку раку грудної залози. Висока активність 16-гідроксіестрогену також пов'язана із високою афінністю до рецепторів естрогенів. Формуючи нерозривний ковалентний зв'язок із рецептором, цей метаболіт більш активно проникає через мембрани клітин органів репродуктивної системи.

Отже, співвідношення концентрації активних метаболітів естрогенів в органах-мішенях значною мірою характеризує ризик розвитку гіперпроліферативних захворювань органів репродуктивної системи [10]. При кількості 2-гідроксіестрогену вдвічі нижчій за кількість 16-гідроксіестрогену ризик розвитку гіперпроліферативних захворювань буде мінімальним.

На сьогодні актуальність проблеми дисгормональних захворювань жіночої репродуктивної системи, у тому числі і грудних залоз, не викликає сумнівів. Так, за даними канцерреєстру України за 2019 рік, дисгормональні захворювання грудної залози у жінок віком 25–50 років діагностували у близько 85–90% випадків (тобто у кожної жінки протягом життя можливий розвиток мастопатії). При цьому дисгормональні захворювання грудної залози слугують підґрунтям для розвитку раку грудної залози [50].

Мастопатія – це стан, який характеризується порушенням співвідношення епітеліального і сполучнотканинного компонентів, широким спектром проліферативних і регресивних змін тканин грудної залози. В останні роки спостерігається стійка тенденція до зростання захворюваності на мастопатію і простежується неухильна тенденція до омоложення даного діагнозу [51, 52].

Розвиток тканини грудної залози забезпечується скоординованою дією естрогенів, прогестерону, пролактину, гормону росту, андрогенів, тироксину. У той самий час по-

рушення нейрогуморального стану репродуктивного циклу призводить до активації гіперпроліферативних процесів у гормонозалежних органах і тканині грудної залози – мішені для стероїдних гормонів яєчників, пролактину, плацентарних гормонів та, опосередковано, гормонів інших ендокринних залоз. Гіперестрогенія і порушення метаболізму естрогенів – основна причина гормонозалежних гіперпроліферативних станів у жінок [53].

Згідно з останніми науковими публікаціями та рекомендаціями, основним методом корекції та профілактики гіперпроліферативних процесів у репродуктивний та пременопаузальний періоди є замісна гормональна терапія. Однак призначення замісної гормональної терапії обмежено певними протипоказаннями. Крім того, не всі жінки погоджуються на вживання гормонів у ці періоди життя. Оскільки до порушення балансу між чинниками, що стимулюють проліферацію та апоптоз і зумовлюють гіперплазію тканин, призводять не тільки гормони, але і фактори росту пухлин, прозапальні цитокіни, то на сьогодні гостро стає питання необхідності розроблення методів лікування, спрямованих на комплексну корекцію усього спектра патогенетичних механізмів мастопатії у жінок різних вікових груп.

Сьогодні існує альтернатива гормональним препаратам, до яких належать негормональні фітотерапевтичні комплекси. Їхньою основою є біологічно активна речовина індол-3-карбінол, який впливає одночасно на декілька ланок патогенетичних механізмів розвитку мастопатії [54]:

- метаболізм естрогенів (запобігання утворенню 16 α -гідроксіестрогену, який володіє канцерогенними властивостями);
- фактори росту і цитокіни, які стимулюють проліферативні процеси у тканинах грудної залози (пригнічення внутрішньоклітинної передачі сигналів проліферативних факторів);
- регуляцію здатності клітин до апоптозу (стимуляція апоптозу у неопластичних клітинах).

Окрім усього, наведеного вище, проблеми на рівні грудної залози є відображенням гормонального неблагополуччя усього жіночого організму. Так, у 60–90% випадків міома матки, ендометріоз й інша подібна патологія поєднуються з доброякісними захворюваннями грудних залоз.

Іншим важливим наслідком гіперестрогенних станів є порушення вуглеводного обміну [14, 30]. Існує як пряма, так і зворотна залежність між порушенням синтезу стероїдних гормонів та появою інсулінорезистентності. Збільшення маси тіла у жінок фертильного віку за рахунок жирової тканини призводить до появи альтернативного додаткового шляху ароматизації андростендіону у цитоплазмі зрілих адипоцитів в естрон, а потім – в естрадіол [15, 29]. Збільшення концентрації естрогенів у крові жінки може бути причиною зниження концентрації тестостерону та лютеїнізуючого гормону.

Досить частою причиною такого порушення гормонального гомеостазу є синдром полікістозних яєчників. Гіперестрогенні стани при синдромі полікістозних яєчників можуть супроводжувати атрезію фолікулів, а поєднання цього стану із метаболічним синдромом зумовлює постійне вироблення естрогенів [16, 28]. Вплив збільшеної концентрації естрадіолу також активує пентозофосфатний шлях у клітинах печінки та жирової тканини, що спричинює підвищення вироблення інсуліну та підвищення активності глюкозо-6-фосфату дегідрогенази [17, 25].

Захисним механізмом клітини до настання інсулінорезистентності є вироблення специфічного протеїну – сиртуїну 1 [18, 27]. Цей протеїн знаходиться переважно у ядрі клітини, запускаючи реакції деацетилювання транскрипційних факторів регуляції метаболізму клітини. Епігенетичний вплив цього протеїну описаний у формі пригнічення рекомбінації рибосомальної ДНК [19, 24]. Але основною

його перевагою є зниження активності клітин із високою інсулінорезистентністю та підвищення чутливості клітин до інсуліну за рахунок деацетилювання транскрипційних факторів, які регулюють метаболічні процеси, а саме – ядерних естрогенових рецепторів альфа та пероксисомальних рецепторних комплексів [20].

Прямий зовнішній активатор сиртуїну 1 – речовина ресвератрол, яка є поліфенольним фітоалексином [21, 26]. Опосередкований вплив на продукування сиртуїну 1 ресвератрол чинить завдяки підвищенню вироблення окисленої форми нікотинаміддинуклеотиду (НАД⁺), адже процес деацетилювання сиртуїном відбувається за наявності НАД⁺ [22]. З іншого боку, ресвератрол стимулює вироблення ендотеліальної NO-синтетази, яка справляє судинорозширювальний ефект, що позитивно впливає на відновлення метаболічної активності клітин [23].

Ще одним проявом дисгормональних процесів в організмі жінки є передменструальний синдром. На сьогодні відомо, що цей стан не розвивається до початку менструального періоду, у менопаузі та у жінок, які перенесли операцію з видалення обох яєчників. Тим не менш під час вагітності при високому рівні вироблення гормонів яєчників також не спостерігається симптомів передменструального синдрому [31]. Відсутність достатньої кількості досліджень, що підтверджують роль змін гормонального гомеостазу у виникненні передменструального синдрому, змусила дослідників звернути увагу на активність метаболітів гормонів, зокрема прогестерону.

Так, алопрегнанолон та прегнанолон є речовинами, які утворюються з прогестерону у клітинах головного мозку [32]. Ці речовини реагують з A-рецепторами гамма-аміномасляної кислоти на постсинаптичній мембрані ГАМК-ергічних нейронів, які забезпечують реалізацію механізмів гальмування передачі імпульсів у центральній нервовій системі [33]. Цей вид рецепторів також тропний до взаємодії із хімічними сполуками, що входять до складу антидепресантів. Структура рецептора є складним поєднанням протеїнових комплексів, які регулюють трансмембранний транспорт іонів, що, у свою чергу, впливає на характер зміни мембранного потенціалу нервових клітин та особливості передачі нервових імпульсів, а отже, і на реакцію пацієнтки на передменструальний дисфоричний розлад [34].

Передменструальний синдром – це складний симптомокомплекс, який проявляється у другій фазі менструального циклу. Сукупність симптомів, що передують менструації та спричиняють зниження якості життя жінки, виділяють в окрему нозологію, а саме – передменструальний дисфоричний розлад. Більшість клінічних настанов виділяють основними підходами до терапії передменструального синдрому зміну стилю життя, відмову від шкідливих звичок, зайняття спортом та боротьбу зі щоденним стресом [35]. Фармакотерапевтичне пригнічення функції яєчників призначенням гормональної терапії або зменшення вираженості передменструального дисфоричного розладу шляхом призначення інгібіторів зворотного захоплення серотоніну у клінічних настановах рекомендується лише у разі неефективності підходів до зміни стилю життя.

Зважаючи на результати досліджень щодо позитивного впливу лікування гормональних змін в організмі жінки препаратами, які містять біофлавоноїди, важливим є визначення можливості застосування таких препаратів при лікуванні передменструального синдрому та передменструального дисфоричного розладу [36].

За літературними даними, для визначення ефективності призначення препаратів та комплексів, які містять екстракт *Vitex agnus-castus* L. (прутняка звичайного) проведено 12 подвійних сліпих рандомізованих досліджень [37–48]. Ре-

зультати цих досліджень демонструють однаковий ефект від лікування передменструального синдрому та передменструальних дисфоричних розладів препаратами, які містять *Vitex agnus-castus* L., порівняно з агоністами рецепторів дофаміну та з інгібіторами зворотного захоплення серотоніну.

Проведені дослідження щодо вивчення механізму дії *Vitex agnus-castus* L. встановили його взаємодію із мюопіоїдними рецепторами; дані щодо афінності цього опіоїдного ліганду до опіоїдних рецепторів дельта і каппа різняться [38]. Найбільш добре вивченим є механізм пригнічення попередника циклічного аденозинмонофосфату – аденілатциклази та блокування кальцієвих каналів у пресинаптичному нейроні, що зменшує транспорт через мембрану пресинаптичного нейрона глутамінової кислоти та подібних до неї медіаторів [39]. З іншого боку, опіоїдні мю-рецептори, активовані лігандом *Vitex agnus-castus* L., у постсинаптичному нейроні активують калієві канали, що призводить до зміни потенціалу дії цієї клітини та гіперполяризації мембрани [40]. Такий стан мембрани постсинаптичного нейрона зменшує кількість медіаторів болю, які можуть потрапити у цитоплазму постсинаптичного нейрона [41].

Отже, вплив *Vitex agnus-castus* L. на симптоми передменструального синдрому та передменструального дисфоричного розладу подібні до ефекту від ендогенного опіоїда β-ендорфіну [42]. Дія β-ендорфіну пов'язана з інгібуванням вивільнення гонадотропін-релізинг-гормону в гіпоталамусі, що у свою чергу пригнічує вивільнення лютеїнізуючого і фолікулостимулювального (ФСГ) гормонів з передньої долі гіпофіза, та впливом на вироблення естрогенів і прогестерону у клітинах яєчників [43].

Ураховуючи наведені вище дисгормональні та метаболічні зміни у жіночому організмі, застосування сучасного фітокомплексу Індомірол-М може бути патогенетично обґрунтованим для пацієнок, які страждають від дисгормональної патології та мають протипоказання або упереджені до застосування гормональних методів лікування.

До складу Індоміролу-М входять: 150 мг 3,3'-діндолілметану, 50 мг індол-3-карбінолу, 100 мг екстракту прутняка звичайного і 25 мг ресвератролу.

Активний метаболіт індол-3-карбінолу 3,3'-діндолілметан у дослідях на клітинних лініях онкологічних клітин демонструє антипроліферативний ефект, з'являється з дією цитостатичних препаратів [7, 11, 12]. Результати досліджень, проведених на клітинних лініях лабораторних тварин, свідчать про антипроліферативний ефект цієї речовини як у гормонозалежних, так і у гормонезалежних пухлинах [13].

Саме вплив індол-3-карбінолу та діндолілметану нормалізує метаболізм естрогенів шляхом збільшення кількості так званого хорошого естрогену – 2-гідроксіестрогену та зменшення кількості «агресивного» естрогену – 16α-гідроксіестрогену, який зумовлює надмірну проліферацію. Окрім цього, у численних дослідженнях доведено, що дані сполуки селективно зв'язуються з естрогеновими β-рецепторами, інгібують α-рецептори естрогенів, чинять антипроліферативну дію, справляють антиоксидантний ефект, реалізують протипухлинну активність. Іншою перевагою діндолілметану є те, що цей компонент не потребує додаткового метаболічного перетворення в організмі жінки та позитивно впливає на зниження атипової проліферативної активності клітин органів репродуктивної системи, а його комбінація з індол-3-карбінолом дає можливість пролонгувати антипроліферативний ефект.

Наступним важливим компонентом препарату Індомірол-М є екстракт прутняка звичайного, який має доведений ефект при передменструальному синдромі, мастопатії та інших гіперпроліферативних станах, оскільки нормалізує рівень статевих гормонів, знижує продукування пролактину.

Ключовою відмінністю препарату Індомірол-М від інших фітокомплексів є наявність ресвератролу, який є потужним природним антиоксидантом, потенціє антипроліферативну та антиоксидантну дію індол-3-карбінолу, справляє протипухлинний ефект шляхом пригнічення неангіогенезу [49] та володіє протизапальними властивостями за рахунок блокади медіатора запалення PGE₂.

Усе зазначене вище робить Індомірол-М сучасним інноваційним комплексом, який нормалізує метаболізм естрогену, рівень пролактину, володіє антипроліферативними та антиоксидантними властивостями. Важливим є те, що цей фітокомплекс

містить тільки природні компоненти, які вироблені зі стандартизованих рослинних екстрактів EUSA-Франція відповідно до міжнародних стандартів ISO/НАССР. Індомірол-М може бути ефективним при лікуванні циклічних масталгій та мастодемії, застосовується залежно від вираженості клінічних симптомів від одного до двох вживань на добу по 1 капсулі протягом 3–6 міс.

Наш досвід свідчить про те, що Індомірол-М може з успіхом використовуватись і при інших патологічних станах у гінекології, таких, як дисплазія шийки матки, ендометріоз та аденоміоз, лейоміома матки та кісти яєчників, передменструальний синдром.

Відомості про авторів

Подольський Володимир Васильович – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8; тел.: (044) 483-62-43

Подольський Василь Васильович – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8; тел.: (044) 483-62-43

Information about the author

Podolskyi Volodymyr V. – SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology, named after academician H.M. Lukanova National academy of medical sciences of Ukraine», 04050, Kyiv, st. P. Mayboroda, 8; tel.: (044) 483-62-43

Podolskyi Vasyl V. – SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology, named after academician H.M. Lukanova National academy of medical sciences of Ukraine», 04050, Kyiv, st. P. Mayboroda, 8; tel.: (044) 483-62-43

Сведения об авторах

Подольский Владимир Васильевич – ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка Е.М. Лук'янової НАМН України», 04050, г. Київ, ул. Платона Майбороди, 8; тел.: (044) 483-62-43

Подольский Василий Васильевич – ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка Е.М. Лук'янової НАМН України», 04050, г. Київ, ул. Платона Майбороди, 8; тел.: (044) 483-62-43

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Podolsky W. Psychosomatic characteristics of the implementation of mechanisms of psychological protection in women of childbearing age. *Women's Health*. 2018;3(129):114-7.
- Podolsky VV. Clinical features of the state of health of women with changes in reproductive health against the background of disorders of autonomic homeostasis. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2017;7(6):1172-9.
- Podolsky VV, Karpenko OP, Podolsky W. Treatment of secondary oligomenorrhea with electroacupuncture after artificial abortion. *Reproductive endocrinology*. 2017;1(33):43-7.
- Podolsky W, Podolsky VV. Correction of pathology of hormonal support of menstrual function in women with disorders of autonomic homeostasis and changes in reproductive health. *Information letter. Kyiv*; 2016. 4 p.
- Podolsky VV. Features of menstrual function and its correction in women with changes in reproductive health and disorders of autonomic homeostasis. *Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology*. 2015;2:150-3.
- Garcia HH, Brar GA, Nguyen DHH, Bjeldanes LF & Firestone GL. Indole-3-Carbinol (I3C) Inhibits Cyclin-dependent Kinase-2 Function in Human Breast Cancer Cells by Regulating the Size Distribution, Associated Cyclin E Forms, and Subcellular Localization of the CDK2 Protein Complex. *Journal of Biological Chemistry*. 2004.;280(10):8756–64. DOI:10.1074/jbc.m407957200
- Howells LM, Gallacher-Horley B, Houghton CE, Manson MM, Hudson EA. Indole-3-carbinol inhibits protein kinase B/Akt and induces apoptosis in the human breast tumor cell line MDA MB468 but not in the nontumorigenic HBL100 line. *Mol Cancer Ther*. 2002 Nov;1(13):1161-72. PMID: 12479697.
- Lee S-H, Kim J-S, Yamaguchi K, Eling TE & Baek SJ. Indole-3-carbinol and 3,3-diindolylmethane induce expression of NAG-1 in a p53-independent manner. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005;328(1):63–9. DOI:10.1016/j.bbrc.2004.12.138
- Oganesian A, Hendricks JD, Williams DE. Long term dietary indole-3-carbinol inhibits diethylnitrosamine-initiated hepatocarcinogenesis in the infant mouse model. *Cancer Lett*. 1997;118:87–94.
- Yoshida M, Katashima S, Ando J, Tanaka T, Uematsu F, Nakae D, Maekawa A. Dietary indole-3-carbinol promotes endometrial adenocarcinoma development in rats initiated with N-ethyl-N-nitrosoguanidine, with induction of cytochrome P450s in the liver and consequent modulation of estrogen metabolism. *Carcinogenesis*. 2004.
- Rahman KM, Li Y, Sarkar FH. Inactivation of akt and NF-kappaB play important roles during indole-3-carbinol-induced apoptosis in breast cancer cells. *Nutr. Cancer*. 2004;48:84-94.
- Chang YC, Riby J, Chang GH, Peng BC, Firestone G, Bjeldanes LF. Cytostatic and antiestrogenic effects of 2-(indol-3-ylmethyl)-3,30-diindolylmethane, a major in vivo product of dietary indole-3-carbinol. *Biochem. Pharmacol*. 1999;58:825-34.
- Cover CM, Hsieh SJ, Tran SH, Hallden G, Kim GS, Bjeldanes LF, Firestone GL. Indole-3-carbinol inhibits the expression of cyclin-dependent kinase-6 and induces a G1 cell cycle arrest of human breast cancer cells independent of estrogen receptor signaling. *J. Biol. Chem*. 1998;273:3838–47.
- Li H, Xia N, Hasselwander S, Daiber A. Resveratrol and Vascular Function. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 30;20(9):2155. DOI: 10.3390/ijms20092155. PMID: 31052341; PMCID: PMC6539341.
- Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: The in vivo evidence. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2006;5:493-506. DOI: 10.1038/nrd2060
- Catalgol B, Batirel S, Taga Y, Ozer NK. Resveratrol: French paradox revisited. *Front. Pharmacol*. 2012;3:141. DOI: 10.3389/fphar.2012.00141.
- Pirola L, Frojdo S. Resveratrol: One molecule, many targets. *IUBMB Life*. 2008;60:323-32. DOI: 10.1002/iub.47
- Harikumar KB, Aggarwal BB. Resveratrol: A multitargeted agent for age-associated chronic diseases. *Cell Cycle*. 2008;7:1020-35. DOI: 10.4161/cc.7.8.5740
- Hubbard BP, Gomes AP, Dai H, Li J, Case AW, Considine T, Riera TV, Lee JE, Lamming DW, et al. Evidence for a common mechanism of SIRT1 regulation by allosteric activators. *Science*. 2013;339:1216–9. DOI: 10.1126/science.1231097
- Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisilewski A, Zhang LL, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*. 2003;425:191-6. DOI: 10.1038/nature01960
- Alexander SP, Fabbro D, Kelly E, Marrion N, Peters JA, Benson HE, Faccenda E, Pawson AJ, Sharman JL, Southan C, et al. The Concise Guide to Pharmacology 2015/16: Enzymes. *Br. J. Pharmacol*. 2015;172:6024-109. DOI: 10.1111/bph.13354
- Park SJ, Ahmad F, Philip A, Baar K, Williams T, Luo H, Ke H, Rehmann H, Taussig R, Brown AL, et al. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. *Cell*. 2012;148:421-33. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.017
- Liu B, Ghosh S, Yang X, Zheng H, Liu X, Wang Z, Jin G, Zheng B, Kennedy BK, Suh Y, et al. Resveratrol rescues SIRT1-dependent adult stem cell decline and alleviates progeroid features in laminopathy-based progeria. *Cell Metab*. 2012;16:738–50. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.11.007
- Xia N, Strand S, Schlutter F, Siuda D, Reifenberg G, Kleinert H, Forstermann U, Li H. Role of SIRT1 and FOXO factors in

- eNOS transcriptional activation by resveratrol. *Nitric Oxide*. 2013;32:29–35. DOI: 10.1016/j.niox.2013.04.001
25. Dasgupta B, Milbrandt J. Resveratrol stimulates AMP kinase activity in neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007;104:7217–22. DOI: 10.1073/pnas.0610068104
26. Alcaín FJ, Villalba JM. Sirtuin activators. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2009 April;19(4):403–14. DOI: 10.1517/13543770902762893. PMID 19441923. S2CID 20849750
27. Kaerberlein M, McDonagh T, Heltweg B, Hixon J, Westman EA, Caldwell SD, Napper A, Curtis R, DiStefano PS, Fields S, Bedalov A, Kennedy BK. Substrate-specific activation of sirtuins by resveratrol. *The Journal of Biological Chemistry*. 2005 April;280(17):17038–45. DOI: 10.1074/jbc.M500655200. PMID 15684413
28. Behr D, Wu J, Cumine S, Kim KW, Lu SC, Atangan L, Wang M. Resveratrol is not a direct activator of SIRT1 enzyme activity. *Chemical Biology & Drug Design*. December 2009;74(6):619–24. DOI: 10.1111/j.1747-0285.2009.00901.x. PMID 19843076. S2CID 205913187
29. Lakshminarasimhan M, Rauh D, Schutkowski M, Steegborn C. Sirt1 activation by resveratrol is substrate sequence-selective. *Aging*. 2013 March;5(3):151–4. DOI: 10.18632/aging.100542. PMC 3629287. PMID 23524286.
30. Hubbard BP, Gomes AP, Dai H, Li J, Case AW, Considine T, Riera TV, Lee JE, E SY, Lamming DW, Pentelute BL, Schuman ER, Stevens LA, Ling AJ, Armour SM, Michan S, Zhao H, Jiang Y, Sweitzer SM, Blum CA, Disch JS, Ng PY, Howitz KT, Rolo AP, Hamuro Y, Moss J, Perni RB, Ellis JL, Vlasuk GP, Sinclair DA. Evidence for a common mechanism of SIRT1 regulation by allosteric activators. *Science*. 2013 March;339(6124):1216–9. Bibcode:2013Sci...339.1216H. DOI: 10.1126/science.1231097. PMC 3799917. PMID 23471411
31. Ajami M, Pazoki-Toroudi H, Amani H, Nabavi SF, Braidly N, Vacca RA, Atanov AG, Mocan A, Nabavi SM. Therapeutic role of sirtuins in neurodegenerative disease and their modulation by polyphenols. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2016 November;73:39–47. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.11.022. PMID 27914941. S2CID 3991428
32. Rapkin A.J. & Akopians A.L. Pathophysiology of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Menopause International*. 2012;18(2):52–9. DOI: 10.1258/mi.2012.012014
33. Webster DE, He Y, Chen SN, et al. Opioidergic mechanisms underlying the actions of Vitex agnus-castus L. *Biochemical Pharmacology*. 2011 Jan;81(1):170–177. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.09.013
34. Alan F. Schatzberg, Charles B. Nemeroff. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*. The American Psychiatric Publishing. 2009. P. 32. 1648p. ISBN 9781585623099.
35. Bertram G. *Katzung. Basic & clinical pharmacology*. 10th edition. McGraw-Hill Medical. 2007. P.492.1200 p. ISBN 0071604057.
36. Milewicz A, Jedrzejak J. Premenstrual syndrome: From etiology to treatment. *Maturitas*. 2006;55S:S47–S54.
37. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomized, placebo controlled study. *BMJ*. 2001; 322:134–7.
38. Zamani M, Neghab N, Torabian S. Therapeutic effect of Vitex agnus castus in patients with premenstrual syndrome. *Acta Med Iran*. 2012;50:101–6.
39. Turner S, Mills SY. A double-blind clinical trial on a herbal remedy for premenstrual syndrome: a case study. *Complement Ther Med*. 1993;1:73–7.
40. Ma L, Lin S, Chen R, Wang X. Treatment of moderate to severe premenstrual syndrome with Vitex agnus castus (BNO 1095) in Chinese women. *Gynaecol Endocrinol*. 2010;26:612–6.
41. Ma L, Lin S, Chen R, Zhang Y, Chen F, Wang X. Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate-to-severe premenstrual syndrome with Vitex agnus castus (BNO 1095) in Chinese women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010;50:189–93.
42. He Z, Chen R, Zhou Y, Geng L, Zhang Z, Chen S, Yao Y, Lu J, Lin S. Treatment for premenstrual syndrome with Vitex agnus castus: A prospective, randomized, multi-center placebo controlled study in China. *Maturitas*. 2009;63:99–103.
43. Kılıçdag EB, Tarım E, Bagis T, Erkanli S, Aslan E, Ozsahin K, Kuscü E. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;85:292–3.
44. Lauritzen C, Reuter HD, Repges R, Bohnert KJ, Schmidt U. Treatment of premenstrual tension syndrome with Vitex agnus castus – Controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine*. 1997;4:183–9.
45. Pakgohar M, Moradi M, Jamshidi AH, Mehran A. Assessment of Vitex agnus-castus L. extract effect on treatment of premenstrual syndrome. *J Med Plants*. 2009;8:98–107, 185.
46. Di Piero F, Prazzoli R, Candidi C, Attolico M. Premenstrual syndrome: Controlled clinical trial with a fast acting form of a highly standardized extract of Vitex agnus castus. *Giorn It Ost Ginecol*. 2009;31:153–7.
47. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus Vitex agnus castus extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18:191–5.
48. Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, Sienkiewicz K, Jedrzejak J, Teucher T, Schmitz H. Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung*. 1993.
49. Mozghan Rezaie Kanavi et al. The Sustained Delivery of Resveratrol or a Defined Grape Powder Inhibits New 8/ood Vesicle/ Formation in a Mouse Model of Choroida/ Neovascu/arization. 201 s.
50. National Cancer Registry of Ukraine for 2019.
51. Andreeva E.N., Rozhkova N.I., Sokolova D.A. Benign dysplasia of the mammary glands: a pathogenetic vector of treatment. *Research Review, Clinical Guidelines: Fact Sheet*. M.: Editorial office StatusPraesens. 2016:24.
52. Onstad M., Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013;40(3):459–73.
53. Tatarchuk T.F., Kalugina L.V. On the prevention and treatment of hormone-dependent hyperproliferative diseases in women. *WOMEN'S HEALTH*. 2013;7(83).
54. Smolanka II, Lyashenko AO. Fibrous-cystic mastopathy. *Reproductive Endocrinology*. 2014 September;4(18). ISSN 2309-4117.

Стаття надійшла до редакції 30.04.2021

Особливості гемостазу у пацієнток до та після перенесеної апоплексії яєчника

О.М. Іщак

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,
(раніше – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика), м. Київ

Мета дослідження: виявлення особливостей параметрів системи згортання крові у жінок у динаміці – від раннього періоду апоплексії яєчника до віддаленого післяопераційного періоду.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 82 жінки (основна група, n=82), яких прооперовано з приводу апоплексії яєчника, і 30 пацієнток групи контролю (n=30), які в анамнезі не мали зазначеної патології. Усім пацієнткам проводили комплексне обстеження із застосуванням клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Групи були однорідними за віком (середній вік дорівнював 26,1±2,3 року) і статистично зіставними.

Результати. У ході дослідження встановлено, що у гострий період апоплексії яєчника виявлені патологічні зміни у плазмовому, судинно-тромбоцитарному компонентах і фібринолітичній системі гемостазу. Про це свідчили подовження тромбінового часу до 22,3±1,32 с, підвищення концентрації фібриногену – до 6,73±0,64 г/л, розчинних фібриноген-мономерних комплексів (РФМК) – до 0,7±0,03 г/л і гіперагрегація тромбоцитів, яку стимульовано АДФ, ристоцетином і колагеном, що досягала 80%.

Гранично високий вміст D-димеру у черевній порожнині у пацієнток з апоплексією яєчників свідчив про підвищене тромбоутворення у пошкодженому яєчнику з наступною активацією фібринолітичної системи і лізісом фібринових згустків. Генетична тромбогенність виявлена загалом у 80,4% пацієнток, у тому числі з переважним ураженням ферментів фолатного циклу – у кожної другої.

Позитивну динаміку з тенденцією до нормокоагуляції відзначали у віддалений післяопераційний період. У референтному діапазоні знаходилися показники РФМК – у 86,6% випадків, фібриногену і тромбінового часу – у 89,1% випадків, агрегатограми, стимульованої ристоцетином – у 95,1% випадків (p<0,05).

Заключення. У жінок, які перенесли апоплексію яєчника, у період захворювання спостерігались патологічні порушення у судинно-тромбоцитарній ланці системи гемостазу. Діагностовані тромбофілічні порушення могли призвести до погіршення реологічних властивостей крові, розладам процесів оксигенації і трофіки тканин. Результати проведеного динамічного дослідження системи гемостазу у гострий і віддалений післяопераційний періоди у хворих на апоплексію яєчника, а також отримані дані щодо поширеності генетичної тромбогенності в обстежуваних пацієнток необхідно враховувати під час ведення жінок цієї групи ризику.

Ключові слова: апоплексія яєчника, система гемостазу, гемоперитонеум, коагуляційні фактори, тромбофілія.

Features of hemostasis before and long-term periods in patients after ovarian apoplexy

О.М. Іщак

The objective: to reveal the features of the parameters of the blood coagulation system in women in dynamics – from the acute period of ovarian apoplexy to the long-term postoperative period.

Materials and methods. The study involved 82 women (main group, n=82), operated on for ovarian apoplexy, and 30 patients in the control group (n=30), who had no history of this pathology. All patients underwent a comprehensive examination using clinical, instrumental and laboratory research methods. The groups were homogeneous in age (average age was 26,1±2,3 years) and statistically comparable.

Results. During the study, it was found that in the acute period of ovarian apoplexy, pathological changes were found in the plasma, vascular-platelet components and the fibrinolytic system of hemostasis, as evidenced by the lengthening of the thrombin time to 22,3±1,32 seconds, an increase in the concentration of fibrinogen to 6,73±0,64 g/l, SFMC up to 0,7±0,03 g/l and platelet hyperaggregation, stimulated by ADF, ristocetin and collagen, and reaching 80%.

The extremely high content of D-dimer in the abdominal cavity in patients with ovarian apoplexy indicated increased thrombus formation in the damaged ovary, followed by activation of the fibrinolytic system and lysis of fibrin clots. Genetic thrombogenicity was found in general in 80,4% of patients, including those with a predominant lesion of the folate cycle enzymes - in every second patient.

Positive dynamics with a tendency to normocoagulation was observed in the distant postoperative period. In the reference range were SFMC indices in 86,6% of cases, fibrinogen and thrombin time in 89,1% of cases, ristocetin-stimulated aggregatogram in 95,1% of cases (p<0,05).

Conclusions. In women who underwent ovarian apoplexy, in the acute period of the disease, pathological changes in the vascular-platelet link of the hemostasis system were observed. The diagnosed thrombophilic disorders could lead to a deterioration in the rheological properties of blood, a violation of the processes of oxygenation and tissue trophism. The dynamic study of the hemostasis system in the acute and late postoperative periods of patients with ovarian apoplexy, as well as the data obtained on the prevalence of genetic thrombogenicity in the examined patients, should be taken into account when managing women from this risk group.

Keywords: ovarian apoplexy, hemostasis system, hemoperitoneum, coagulation factors, thrombophilia.

Особенности гемостаза у пациенток до и после перенесенной апоплексии яичника

О.Н. Іщак

Цель исследования: выявление особенностей параметров системы свертывания крови у женщин в динамике – от острого периода апоплексии яичника до отдаленного послеоперационного периода.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 82 женщины (основная группа, n=82), прооперированные по поводу апоплексии яичника, и 30 пациенток группы контроля (n=30), которые в анамнезе не имели указанной патологии. Всем пациенткам проводили комплексное обследование с применением клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Группы были однородными по возрасту (средний возраст равнялся 26,1±2,3 года) и статистически сравнимыми.

Результаты. В ходе исследования установлено, что в острый период апоплексии яичника обнаружены патологические изменения в плазменном, сосудисто-тромбоцитарном компонентах и фибринолитической системе гемостаза. Об этом свидетельствовали удлинение тромбинового времени до 22,3±1,32 с, повышение концентрации фибриногена – до 6,73±0,64 г/л, растворимых фибрин-моно-

мерних комплексів (РФМК) – до $0,7 \pm 0,03$ г/л і гіперагрегація тромбоцитів, стимульована АДФ, ристоцетином і колагеном і досягавша 80%.

Предельно високе содержание D-димера в брюшній порожнині у пацієнок з апоплексією яєчників указувало на підвищене тромбообразование в пошкодженій яєчнику з послідувальною активацією фібринолітичної системи і лізісом фібринових сгустків. Генетична тромбогенність виявлена в цілому у 80,4% пацієнок, в тому числі з переважним ураженням ферментів фоліатного циклу – у кожній другій.

Позитивну динаміку з тенденцією до нормокоагуляції відзначали в віддаленому післяопераційному періоді. В референтному діапазоні знаходилися показники РФМК – в 86,6% випадків, фібриногена і тромбінового часу – в 89,1% випадків, агрегатограми, стимульованої ристоцетином, – в 95,1% випадків ($p < 0,05$).

Заключення. У жінок, перенеслих апоплексію яєчника, в гострий період захворювання спостерігалися патологічні зміни в судинно-тромбоцитарному ланці системи гемостаза. Діагностовані тромбофілії могли привести до погіршення реологічних властивостей крові, порушень процесів оксигенації і трофіки тканин. Результати проведеного динамічного дослідження системи гемостаза в гострий і віддалений післяопераційний періоди у пацієнок з апоплексією яєчника, а також отримані дані про поширеність генетичної тромбогенності у обстежуваних пацієнок необхідно враховувати при веденні жінок цієї групи ризику.

Ключові слова: апоплексія яєчника, система гемостаза, гемоперитонеум, коагуляційні фактори, тромбофілія.

Серед причин, які можуть призвести до порушення репродуктивного здоров'я жінок, особливу роль відіграють гінекологічні захворювання, які потребують хірургічного лікування. Апоплексія яєчника як етіологічний фактор внутрішньочеревних кровотеч посідає друге місце після позаматкової вагітності, а її частота за останні десятиліття підвищилася у декілька разів, незважаючи на існуючий прогрес і застосування високотехнологічних методів діагностики і лікування [1].

Проблема апоплексії яєчника зберігає свою актуальність донині через зниження вікового цензу захворювання і невпинної тенденції до підвищення частоти цієї патології [2]. Відтак медичні і соціальні аспекти вивчення даної хвороби вимагають пошуку таких методів хірургічного лікування, які б дозволили максимально зберегти уражений орган, запобігти розвитку вираженого спайкового процесу у черевній порожнині і, таким чином, зберегти репродуктивну функцію жінки [2].

Апоплексія яєчника – це порушення цілісності тканини яєчника і виникнення кровотечі у черевну порожнину. Частота даної патології серед гінекологічних хворих становить від 0,3% до 5,0%. Вона може мати тяжкий перебіг і навіть загрожувати життю, а у 40% пацієнок потребує екстреного хірургічного втручання [2]. У зв'язку з відсутністю постійних симптомів і чіткої, притаманної тільки для даної нозології, симптоматики, через різноманітність перебігу хвороби та причин її виникнення, діагностика цього захворювання залишається одним з найбільш важких завдань у гінекологічній практиці.

Найчастіше при апоплексії встановлюють діагноз гострого апендициту, а при рясній кровотечі – позаматкової вагітності [3]. Підозра на апоплексію яєчника потребує невідкладної госпіталізації пацієнтки, клінічного спостереження і лікування. Обсяг оперативного втручання визначається станом яєчника: якщо у ділянці яєчника виявляють велику гематому, а тканини його зруйновані, то яєчник видаляють (оваріектомія), якщо ж гематома невелика, видно судину, яка кровоточить, то розрив зашивають або виконують клиноподібну резекцію яєчника [1]. Проводять корекцію показників гемодинаміки та гомеостазу шляхом відновлення об'єму циркулюючої крові, адекватної протишокової, антианемічної терапії, застосування зміцнювальних засобів [4].

Базуючись на тому, що апоплексія яєчника характеризується внутрішньоovarіальним крововиливом з наступним розривом гематоми і розвитком гемоперитонеуму (скопчення крові у черевній порожнині), було доведено наявність у цих пацієнок порушень в системі судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу [5].

Так, у гострий період апоплексії яєчника виявлені: високий рівень оксиду азоту і низький рівень фактора Вільбранда. Такі різноспрямовані зміни цих показників є маркером вазодилатації і пошкодженого ендотелію як прояв

судинної дисфункції. У пацієнок з геморагічною формою апоплексії яєчника спостерігалася тромбоцитопенія і порушення агрегаційної функції тромбоцитарної ланки при стимуляції адреналіном і АДФ.

Крім того, у хворих з досліджуваною нозологією відзначається високий вміст D-димеру у пунктатах з черевної порожнини, що свідчить про інтенсивне тромбоутворення у патологічному яєчнику з наступною активацією фібринолітичної системи і лізісом утворених фібринових згустків [5].

Деякими дослідженнями встановлено, що пацієнтки з апоплексією яєчника частіше є носіями поліморфізмів у генах, які кодуєть коагуляційні фактори (протромбін і МТНFR), порівняно з популяційними значеннями. Зазначені генетичні особливості більшою мірою виявляють при надмірній масі тіла, частих стресових ситуаціях, під впливом інфекційного чинника, а також супутніх соматичних захворюваннях як додаткових несприятливих впливах навколишнього середовища, що знижують стійкість геному [6].

На сьогодні доведена провідна роль материнської тромбофілії у патогенезі цілої низки акушерських ускладнень, включаючи преєклампсію, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, синдром втрати плода, синдром затримки розвитку плода, тромбоемболічні ускладнення [7, 8]. При тромбофілії створюються умови для порушення процесів імплантації, плацентації, росту плода, розвивається системна ендотеліальна дисфункція, активується прозапальна відповідь і формується прокоагуляційний потенціал згортання крові [7].

Тому ще на прегравідарному етапі необхідно проводити дослідження на материнську тромбофілію з метою реалізації своєчасної патогенетично обґрунтованої терапії з акцентом на лікуванні у фертильному циклі, що дасть змогу покращити перинатальні наслідки у цих жінок [6].

Аналіз сучасних наукових даних продемонстрував фрагментарність існуючих схем реабілітації і відсутність комплексної системи відновлення репродуктивної функції, яка була б спрямована на поетапну прекоагуляційну підготовку з корекцією системи гемостазу, починаючи від гострого періоду апоплексії яєчника. Зростання частоти виявлення апоплексії яєчників протягом останніх десятиліть, невирішеність і спірність багатьох аспектів діагностики, лікування і реабілітації роблять актуальними сучасні наукові дослідження у даному напрямку.

Вивчення стану параметрів системи згортання крові у динаміці (від гострого періоду апоплексії яєчника до віддаленого післяопераційного періоду) та отримані у ході дослідження дані на практиці мають сприяти розробленню реабілітаційних заходів, спрямованих на відновлення репродуктивного здоров'я, запобігання рецидиву захворювання, а також профілактику у майбутньому ускладнень вагітності і пологів у жінок цієї групи ризику.

Мета дослідження: виявлення особливостей параметрів системи згортання крові у жінок у динаміці – від гострого періоду апоплексії яєчника до віддаленого післяопераційного періоду.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для виконання поставленої мети проведено гемостазіологічне дослідження у 82 пацієнток (основна група, $n=82$), які перенесли оперативне втручання з приводу апоплексії яєчника. Вік пацієнток коливався від 18 до 35 років (середній вік – $26,1 \pm 2,3$ року). До контрольної групи ($n=30$) увійшли жінки, які не мали в анамнезі даної патології.

Критерії включення до дослідження: підтверджений інтраопераційно діагноз апоплексії яєчника, вік від 18 до 35 років, згода пацієнтки на клінічне дослідження.

Критерії виключення: пацієнтки, які отримали консервативний курс лікування апоплексії яєчника, мають клінічно значущі захворювання органів малого таза, екстрагенітальну патологію, що потребує медикаментозного лікування або значно впливає на оцінку досліджуваних параметрів, зловживання алкоголем та/або наркотиками, психічне захворювання або недієздатність та інші стани і захворювання, що можуть вплинути на результати дослідження.

Усім пацієнткам проводили комплексне обстеження із застосуванням клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Ретельно вивчали дані анамнезу, антропометричні показники, оцінювали менструальну і репродуктивну функції, проводили бімануальне піхвове обстеження. Виконували загальноклінічні та лабораторні тести, ультразвукове дослідження органів малого таза, доплерометрію кровообігу у яєчниковій артерії. Оцінювали обсяг оперативного втручання, перебіг післяопераційного періоду, а також проводили додаткові дослідження щодо функціонального стану органів і систем після першого етапу реабілітації, у віддалений післяопераційний період (через 2 міс після операції).

Групи були однорідними за віком і статистично зіставними.

Математичне і статистичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою пакета статистичних програм Microsoft Office Excel і «Statistica». Оцінювання статистичної значущості відмінностей виконували із застосуванням параметричного t -критерію Стьюдента для незалежних вибірок.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході дослідження в обох групах у більш ніж половині пацієнток у гострий період захворювання було діагностовано зміни периферійної крові переважно запального характеру. Крім того, внаслідок крововтрати виявляли анемію в основному легкого ступеня. Про гемоконцентрацію, яка спостерігалася на початку кровотечі, свідчив еритроцитоз у кожній п'ятій пацієнтки. Показники загального аналізу сечі були у межах норми у всіх прооперованих хворих.

На другу добу після оперативного лікування при кольоровому доплерівському картуванні оваріальний судинний рисунок був дуже збіднений через набряк і травму яєчника, що пояснювалось хірургічним втручанням. У зв'язку з цим зареєструвати такі показники, як індекс резистентності, пульсаційний індекс, максимальну швидкість кровотоку, не було можливості.

Отже, свідченням співставності досліджуваних груп стала ідентична загальна клінічна картина захворювання і стан хворих обох груп, які достовірно не відрізнялись одне від одного. Частіше виконували операції, які знижують оваріальний резерв: резекція патологічно зміненого яєчника, цистектомія.

Крововтрата при апоплексії яєчника становила: у групі порівняння – у межах 301 ± 115 мл, в основній групі – 275 ± 107 мл ($p > 0,05$). Відразу після хірургічного втручання всі хворі оцінювали інтенсивність болювого синдрому за даними візуальної аналогової шкали: $7,53 \pm 0,49$ бала і $7,89 \pm 0,36$ бала в основній і в групі порівняння відповідно ($p > 0,05$).

Під час вивчення гемостазіологічних показників було виявлено, що у гострий період захворювання відбувалися найбільші зміни у плазмовому компоненті гемостазу, а саме у його третій фазі (утворення фібрину), – у 72% випадків. Одночасна зміна маркерів зазначеної фази у формі подовження тромбінового часу ($22,3 \pm 1,32$ с) і гіперфібриногенемії ($6,73 \pm 0,64$ г/л) свідчило про різноскерованість процесів як гемофілічного, так і тромбофілічного характеру. Крім того, гіперфібриногенемія, яка виявлена у 86,7% випадків, могла бути маркером гострої фази запалення і некрозу тканин.

Апоплексія яєчника – стан, що призводить до гемоперитонеуму. Однак у 43 (52,4%) жінок основної групи виявляли маркер тромбінемії і активації внутрішньосудинного згортання – підвищення концентрації розчинних фібрин-мономерних комплексів. Ці результати узгоджуються з даними деяких досліджень, авторами яких зафіксовано гранично високий вміст D-димеру у черевній порожнині у пацієнток з апоплексією яєчників [5]. Це свідчило про підвищене тромбоутворення у пошкодженому яєчнику з наступною активацією фібринолітичної системи і лізісом фібринових згустків.

Скорочення активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ) як показника першої фази плазмового гемостазу спостерігалось у 36,7% випадків і свідчило про підвищення активності плазмових факторів гемокоагуляції. Подовження протромбінового часу, що характеризує другу фазу плазмового гемостазу, при нормальних показниках АЧТЧ визначали у 9 (10,9%) пацієнток, що могло свідчити про дефіцит або аномалії протромбінового комплексу, наявність у крові вовчакового антикоагулянта, ДВЗ-синдрому (перехідна і фаза гіпокоагуляції). Показники розчинних фібриноген-мономерних комплексів (РФМК) реєстрували референтний інтервал у 43 (52,4%) осіб і становили у середньому $0,7 \pm 0,03$ г/л.

Як відомо, підвищення вмісту у крові РФМК є маркером тромбінемії і свідчить про активацію внутрішньосудинного згортання крові. Поєднання подовження протромбінового часу і нормальної кількості тромбоцитів фіксували в 11 жінок основної групи (13,7% випадків), що могло бути зумовлено дефіцитом II-; V- або X-факторів, дефіцитом вітаміну К, дисфібриногенемією. Зниження антитромбіну III як природного інгібітора згортання спостерігалось у 32,9% випадків (27 пацієнток). Він є фактором тромбогенного ризику. Крім того, причиною зниження даного показника може бути спадковий дефіцит антитромбіну III [6].

За нашими даними, патологічні порушення спостерігалися і в судинно-тромбоцитарній ланці системи гемостазу у гострий період захворювання, про що свідчить гіперагрегація тромбоцитів, яку діагностовано у 63,4% випадків. Зниження агрегаційної здатності тромбоцитів при стимуляції АДФ фіксували у 23 (28%) пацієнток. Це свідчило про тромбоцитопатію, хоча концентрація тромбоцитів перебувала у референтному інтервалі. Низький рівень фактора Віллебрандта, виявлений в 11 обстежених (13,3% випадків), був показником пошкодження судинного ендотелію [5]. Діагностовані тромбофілічні порушення могли призвести до погіршення реологічних властивостей крові, розладу процесів оксигенації і трофіки тканин.

Після першого етапу реабілітації відзначали позитивну динаміку у більшості пролікованих пацієнток. Відбувалося зменшення інтенсивності болювого синдрому, про що свідчили результати бального оцінювання за візуальною

аналоговою шкалою – $1,41 \pm 0,48$ бала в основній групі проти $4,1 \pm 0,72$ бала у групі порівняння ($p < 0,01$). Купірування запальних змін крові було досягнуто завдяки комплексному застосуванню антибактеріальних препаратів у поєднанні з електролазероманітною терапією: кількість лейкоцитів була у референтному інтервалі у 97,5% випадків в основній групі проти 80% випадків у групі порівняння ($p < 0,05$).

Також у віддаленій післяопераційній період відзначали позитивну динаміку з тенденцією до нормокоагуляції. У референтному діапазоні знаходилися показники РФМК – у 86,6% випадків, фібриногену і тромбінового часу – у 89,1% випадків, агрегатограми, стимульованої ристоцетину, – у 95,1% випадків ($p < 0,05$).

Однак перед другим етапом реабілітації знову спостерігалися гіперкоагуляційні порушення у системі гемостазу: підвищення концентрації D-димерів до $289 \pm 28,2$ нг/мл і РФМК до $0,06 \pm 0,01$ г/л, скорочення АЧТЧ до $22,9 \pm 1,9$ с, гіперфібриногенемія – $5,7 \pm 1,8$ г/л. Під час генетичного аналізу тромбогенності вроджена тромбофілія виявлена у 45 з 56 обстежених пацієнток. З них у кожному другому випадку визначали гомозиготний (18%) або гетерозиготний (34%) поліморфізм у гені метілентетрагідрофолатредуктази, який призвів до гіпергомоцистеїнемії у 13 жінок. Це підтверджує дані досліджень, у результаті яких виявлено, що пацієнтки з апоплексією яєчника достовірно ($p < 0,05$) частіше були носіями поліморфізму у гені, що кодує фолатний цикл [7].

Виявлення таких тромбогенних мутацій, як мутація Лейдена (4%) і в гені протромбіну (4%) у гетерозиготних станах, заслуговує на особливу увагу, позаяк вони пов'язані з ризиком тромбозів, що зростає порівняно із загальною популяцією у 3–8 разів [7]. І хоча частота поширеності зазначених

поліморфізмів у даному дослідженні не перевищує таку у популяції, цю інформацію слід враховувати для призначення комбінованої оральної контрацепції після апоплексії яєчника, для якої мутації Лейдена і в гені протромбіну є абсолютними протипоказаннями.

Отже, різноспрямовані зміни у плазмовому та судинно-тромбоцитарному компонентах гемостазу спостерігалися у гострий період апоплексії яєчника з переважним зсувом у бік гіперкоагуляції, що зберігалася й у віддаленій післяопераційній період. Однією з причин виявлених тромбофілічних порушень, ймовірно, було носійство тромбогенних мутацій, основна частина яких призводила до патологічних змін у фолатному циклі і гіпергомоцистеїнемії.

ВИСНОВКИ

1. У жінок, які перенесли апоплексію яєчника, тромбофілічні порушення у системі гемостазу спостерігаються як у гострий, так і віддалений післяопераційний період.

2. Дані, отримані у ході дослідження, підтверджують загальнопопуляційні показники щодо поширення у жінок з апоплексією яєчника генетичної тромбогенності, пов'язаної переважно з дефектом ферментів фолатного циклу.

3. Проведене динамічне дослідження системи гемостазу у гострий і віддалений післяопераційний періоди у хворих на апоплексію яєчника, а також отримані дані щодо поширеності генетичної тромбогенності в обстежуваних пацієнток, мають практичну значущість для розроблення реабілітаційних заходів, спрямованих на відновлення репродуктивного здоров'я, запобігання рецидиву і профілактики можливих ускладнень реалізації репродуктивної функції у жінок даної групи ризику.

Відомості про автора

Ишак Олег Миколайович – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 01011, м. Київ, вул. Арсенальна, 5. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

Information about the author

Ishak Oleg M. – Department of obstetrics, gynaecology and perinatology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 01011, Kyiv, 5 Arsenalna Str. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

Сведения об авторе

Ишак Олег Николаевич – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Ventskiy BM, Ventskiy IB, Zhabitska IA, Zagorodnya OS, Narytnyk TT, Leush SS, etc. Emergencies in obstetrics and gynecology (handbook). K.: NMU. O.O. Worshippers. 2017:166.
- Ishchak OM, Vdovychenko YuP. Effects of ovarian apoplexy on women's reproductive health. Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology. 2018;2:48-51.
- Ishchak OM, Semkiv MR. Reproductive function in women with ovarian apoplexy. Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology. 2018;1:80-3.
- Gasparov AS, Ter-Ovakimyan AE, Khilkevich EG, Kosachenko AG. Ovarian apoplexy and rupture of ovarian cysts. M.: MIA. 2009:176.
- Fadeeva NI, Sirota OM, Zenkina NP. Ovarian apoplexy, complicated by massive intra-abdominal bleeding, against the background of initial disturbances in the hemostatic system. Bulletin of perinatology, obstetrics and gynecology. 2007;14:393-6.
- Duka UM. Maternal thrombophilia as a predictor of obstetric complications and perinatal losses in women with miscarriage depending on body weight. 2017;8(124):74-80.
- Makatsaria AD. Thrombohemorrhagic complications in obstetric and gynecological practice: A guide for doctors. M.: MIA. 2011:1056.
- Bullough C, Meda N, Makowiecka K. Current strategies for the reduction of maternal mortality. B.J.O.G. 2005;112(9):1180-8.

Стаття надійшла до редакції 22.03.2021

Порівняльна ефективність методів нехірургічної корекції початкових форм генітальних пролапсів на підставі диференційованого підходу

В.В. Камінський^{1,2}, К.В. Чайка¹, Ю.В. Лавренюк¹, О.О. Дядик¹, Ю.І. Бекетова¹, О.П. Баришнікова¹

¹УДІР Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (раніше – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика), м. Київ

²Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

У даній статті представлені результати порівняльного оцінювання ефективності методів нехірургічної корекції початкових форм генітальних пролапсів (ГП) у жінок перименопаузального та менопаузального віку з використанням диференційованого підходу.

Мета дослідження: вивчення морфологічних особливостей стінок піхви та проведення порівняльного оцінювання ефективності методик нехірургічної корекції ГП.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 120 пацієнок з початковими формами ГП. Основна група (I) – 90 жінок з ГП, які увійшли до трьох підгруп залежно від обраного методу нехірургічної корекції (патент на корисну модель №145380 від 10.12.2020 р.): Ia підгрупа (n=30) – застосування аутоплазми, збагаченої тромбоцитами, Ib підгрупа (n=30) – корекція ГП препаратом на основі гіалуронової кислоти, Ic підгрупа (n=30) – корекція пролапсу CO₂-лазерним випромінюванням. До групи порівняння (II) увійшли 30 пацієнок, корекцію ГП у яких здійснювали шляхом тренування м'язів тазового дна в індивідуальному режимі згідно зі стандартною методикою.

Результати. Через 3 міс після проведеного лікування згідно із запатентованою методикою кількість пацієнок з ГП II стадії зменшилася на 16,7% у Ia підгрупі, на 31,3% – у Ib підгрупі та на 41,2% – у Ic підгрупі. У Ib підгрупі, де переважала наявність комбінованого виду (цисторектоцеле) ГП, у 19 (63,3%) жінок після проведеного лікування відзначено покращання морфологічної структури стінок піхви. Воно проявлялось вираженим дифузним (у всіх шарах) покращанням ангиогенезу внаслідок неоангиогенезу, збереженою будовою колагенових волокон зі збільшенням щільності останніх за відсутності ознак набряку та слабовираженими дегенеративними змінами.

Слід зазначити, що у Ib підгрупі через 3 міс після лікування у 17 (56,6%) жінок відзначено зникнення скарг, пов'язане з істотним покращанням показника величини еластичності та колагенових волокон, і лише у 9 (30%) пацієнок цей показник залишився без змін. У Ia підгрупі при проведенні оцінювання ефективності використаної нехірургічної методики лише у 10 (33,3%) пацієнок спостерігалось незначне покращання якості життя порівняно із вихідним рівнем до лікування.

У групі порівняння не було відзначено не лише позитивної динаміки, а навпаки – у 9 (30%) жінок через 3 міс після розпочатого лікування виявлено посилення проявів ГП та зумовлених ними симптомів, що підтверджується такими морфологічними змінами – мінімальні вогнищеві ознаки неоангиогенезу, колагенові волокна стоншені, значно набрякли, оточені прошарками сполучної тканини.

Заключення. Даний алгоритмічний підхід при нехірургічній корекції генітальних пролапсів сприяє не лише ефективному лікуванню початкових їхніх проявів, профілактиці подальшого прогресування, але й істотному покращенню якості життя.

Ключові слова: генітальний пролапс; аутоплазма, збагачена тромбоцитами; CO₂-лазерний ліфтинг піхви; гіалуронова кислота; вправи Кегеля.

Comparative efficacy of non-surgical correction of early-onset genital prolapse based on differentiated approach

V.V. Kaminskyi, K.V. Chaika, Yu.V. Lavreniuk, O.O. Diadyk, Yu.I. Beketova, O.P. Baryshnikova

The paper presents the results of the comparative efficacy of non-surgical correction of early-onset genital prolapse (GP) in women of perimenopausal and menopausal age using differentiated approach.

The objective: to study morphological traits of the vaginal walls and to compare the effectiveness of non-surgical techniques of GP correction.

Materials and methods. The study involved 120 patients with early-onset GP. The treatment group (Group 1) consisted of 90 women with GP who were divided into three subgroups depending on the non-surgical correction technique chosen (utility model patent No.145380 from 10.12.2020): 1a (n=30) – GP correction by platelet-rich autoplasm, 1b (n=30) – GP correction by hyaluronic acid-based agent, 1c (n=30) GP correction using CO₂ laser radiation. The experimental group (Group 2) consisted of 30 patients who underwent GP correction by training the pelvic floor muscles individually according to the standard method.

Results. Three months after the treatment according to the patented method, the number of patients with GP of grade 2 decreased by 16.7% in group 1a, by 31.3% in group 1b and by 41.2% in group 1c. In patients of 1c subgroup, where the presence of the combined type (cystocele) of GP prevailed, in 19 women (63.3%) after the treatment there was an improvement in the morphological structure of the vaginal wall, which was manifested by a pronounced diffuse improvement in angiogenesis (in all layers) due to neoangiogenesis, preserved structure of collagen fibers with increasing density of the latter in the absence of signs of edema and mild degenerative changes.

It should be noted that in subgroup 1b, three months after the treatment 17 (56.6%) women had no complaints which was associated with a significant improvement in the indicator of the size of elastin and collagen fibers, and only in 9 patients (30%) this indicator remained without changes. In subgroup 1a, the evaluation of the effectiveness of the non-surgical technique showed that only 10 (33.3%) women had a slight improvement in quality of life compared to baseline before treatment.

In the experimental group, there was no positive dynamics, and in 9 women (30%) three months after the treatment there was an increase in manifestations of GP and symptoms associated with it, which was confirmed by such morphological changes as minimal focal signs of neoangiogenesis, thinned, significantly swollen collagen fibers, surrounded by interlayers of connective tissue.

Conclusions. This algorithmic approach in non-surgical correction of GP contributes not only to the effective treatment of early-onset GP, prevention of further progression, but also to a significant improvement in quality of life.

Keywords: genital prolapse; platelet-rich autoplasm; CO₂-laser vaginal lifting; hyaluronic acid; Kegel Exercises.

Сравнительная эффективность методов нехирургической коррекции начальных форм генитального пролапса на основе дифференцированного подхода

В.В. Каминский, К.В. Чайка, Ю.В. Лавренко, Е.А. Дядик, Ю.И. Бекетова, О.П. Барышникова

В данной статье представлены результаты сравнительной оценки эффективности методов нехирургической коррекции начальных форм генитального пролапса (ГП) у женщин перименопаузального и менопаузального возраста с использованием дифференцированного подхода.

Цель исследования: изучение морфологических особенностей стенок влагалища и проведение сравнительной оценки эффективности методики нехирургической коррекции ГП.

Материалы и методы. В исследование было включено 120 пациенток с начальными формами ГП. Основная группа (I) – 90 женщин с ГП, которые вошли в три подгруппы в зависимости от выбранного метода нехирургической коррекции (патент на полезную модель №145380 от 10.12.2020 г.): Ia подгруппа (n=30) – применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, Ib подгруппа (n=30) – коррекция ГП препаратом на основе гиалуроновой кислоты, Iv подгруппа (n=30) – коррекция пролапса CO₂-лазерным излучением. Группа сравнения (II) – 30 пациенток, у которых коррекцию ГП осуществляли путем тренировки мышц тазового дна в индивидуальном режиме согласно стандартной методике.

Результаты. Через 3 мес после проведенного лечения по запатентованной методике количество пациенток с ГП II стадии уменьшилось на 16,7% в Ia подгруппе, на 31,3% – в Ib подгруппе и на 41,2% – в Iv подгруппе. В Iv подгруппе, где преобладало наличие комбинированного вида (цисторектоцеле) ГП, у 19 (63,3%) женщин после проведенного лечения отмечено улучшение морфологической структуры стенки влагалища. Оно проявлялось выраженным диффузным (во всех слоях) улучшением ангиогенеза в результате неоангиогенеза, сохраненным строением коллагеновых волокон с увеличением плотности последних при отсутствии признаков отека и слабовыраженными дегенеративными изменениями.

Стоит отметить, что в Ib подгруппе через 3 мес после лечения у 17 (56,6%) женщин отмечено исчезновение жалоб, связанное с существенным улучшением показателя величины эластиновых и коллагеновых волокон, и только у 9 (30%) пациенток этот показатель остался без изменений. В Ia подгруппе при проведении оценки эффективности использованной нехирургической методики только у 10 (33,3%) пациенток наблюдалось незначительное улучшение качества жизни по сравнению с исходным уровнем до лечения.

В группе сравнения не было отмечено не только положительной динамики, а наоборот – у 9 (30%) женщин через 3 мес после начатого лечения выявлено усиление проявлений ГП и обусловленных ими симптомов, что подтверждается такими морфологическими изменениями – минимальные очаговые признаки неоангиогенеза, коллагеновые волокна истонченные, значительно набухшие, окруженные прослойками соединительной ткани.

Заключение. Данный алгоритмический подход при нехирургической коррекции генитальных пролапсов способствует не только эффективному лечению начальных их проявлений, профилактике дальнейшего прогрессирования, но и существенному улучшению качества жизни.

Ключевые слова: генитальный пролапс, аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, CO₂-лазерный лифтинг влагалища, гиалуроновая кислота, утяжеления Кегеля.

Поширеність генітальних пролапсів (ГП) коливається у межах 15–45% [2]. Якщо ж мова йде про віковий діапазон, то привертає на себе увагу те, що у віці від 30 до 45 років даний стан виявляють у 40 зі 100 жінок [10]. Віковий склад жіночого населення нашої країни інтенсивно змінюється у бік старіння, і разом з цим на перший план виходять захворювання, що істотно знижують якість життя [1]. Відсоток жінок, які страждають на ГП, збільшується з віком і найчастіше – у період перименопаузи або менопаузи [4, 8].

Згідно з даними, опублікованими Американською асоціацією урологів, хірургічного лікування ГП і / або стресової втрати сечі потребує кожна дев'ята жінка, а у кожній четвертій жінки віком понад 60 років діагностують поєднання цих двох станів [9].

ГП – захворювання багатofакторне, і одними із вагомих факторів ризику у виникненні ГП є зміни СТ і такі чинники, як вік, паритет пологів, акушерська травма промежини, гормональний статус, варикозна та гризова хвороби [17]. Певна категорія авторів вважають неспроможність тазового дна різновидом грижі, зазначаючи, що вірогідність виникнення ГП вище у хворих, які мають грижі іншої локалізації [15].

Одним із важливих факторів, що асоціюються з розвитком ГП, безсумнівно, потрібно вважати зумовлений дисплазією дефект СТ, з якої формується сполучнотканинний каркас жіночих статевих органів.

У кожному конкретному випадку виникнення ГП зумовлюється саме станом морфологічних структур тазового дна, що змінюються протягом життя. Адаптивні морфологічні зміни структур піхвового комплексу характеризуються набуханням та редукцією коллагенових волокон, втратою ними властивостей пружності та дистрофією гладком'язових клітин [19].

Згідно з аналізом гістологічної будови стріми стінки піхви, то вона представлена СТ з високим вмістом еластич-

них і гладком'язових компонентів, що дозволяють їй скорочуватися у досить значних межах [13, 14]. СТ у людському організмі в основному представлена колагеном та еластином. Колаген є найпоширенішим (більше 30%) білком організму. Відомо про понад 19 його видів, але колаген I, II, III типів становить 95% усього колагену, що відповідає за міцність та стійкість у відповідь на розтягнення і вплив різноманітних механічних сил. Еластин СТ стінки піхви забезпечує її пружність, еластичність та здатність до розтягування під дією сили [18, 20]. Цілеспрямоване руйнування у мишей білка тропоеластину призводить до нездатності відновлення еластичних волокон після пологів, що є причиною розвитку ГП у тварин [6, 12].

Під час проведення імуногістохімічних досліджень зразків вагінальних тканин у пацієнток з ГП С. Phillips та співавторів виявили зниження вмісту колагену [16]. Жіноча інтимна зона схильна до старіння не менше, ніж зони шиї чи декольте. Шкіра, слизові оболонки та м'язовий шар стінки статевих органів втрачають пружність, що призводить до невдоволення собою і психологічного дискомфорту.

Процеси проліферації, диференціації та дозрівання незроговілого багаточарового плоского епітелію слизової оболонки піхви регулюються естрогенами [11,5]. Під впливом зниження рівня естрогенів слизова оболонка піхви втрачає своє природне зволоження, що зумовлює розвиток атрофічних запальних процесів [4].

Очевидно, що на сьогодні проблема вибору нехірургічної тактики корекції ГП позбавлена стандартизації. І, отже, донині залишаються недостатньо вивченими питання лікувального підходу у жінок з початковими стадіями ГП у поєднанні із вираженими ознаками вульвовагінальної атрофії, симптомами нетримання сечі та іншою супутньою патологією, які істотно порушують якість життя.

Відсутність чітких алгоритмів під час вибору методів консервативної корекції ГП на всіх етапах розвитку захворювання та відсутність патогенетично обґрунтованих диференційованих підходів щодо його лікування визначають актуальність цього дослідження.

Мета дослідження: вивчення морфологічних особливостей стінок піхви та проведення порівняльного оцінювання ефективності методик нехірургічної корекції початкових проявів ГП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на кафедрі акушерства, гінекології і репродуктології УДІР НУОЗУ імені П.Л. Шупика. У дослідження було включено 120 пацієнок з початковими формами (I–II стадія згідно з системою Pelvic Organ Prolapse Qualification – POP-Q) ГП, які були розподілені на дві групи.

Основна група (I) – 90 жінок з ГП, які у свою чергу були розподілені на три підгрупи залежно від обраного методу нехірургічної корекції (патент на корисну модель №145380 від 10.12.2020 р.):

- Ia підгрупа (n=30) – застосування аутоплазми, збагаченої тромбоцитами (рис. 1);
- Ib підгрупа (n=30) – корекція ГП препаратом на основі гіалуронової кислоти (рис. 2);
- Ів підгрупа (n=30) – корекція пролапсу CO₂-лазерним випромінюванням (SmartXIDE DOT, ДЕКА, Італія), курсами – згідно з програмою виробника.

До групи порівняння (II) увійшли 30 пацієнок, корекцію ГП у яких здійснювали шляхом тренування м'язів тазового дна в індивідуальному режимі згідно зі стандартною методикою.

Стандартну частину клінічного обстеження пацієнок виконували за спеціально розробленим опитувальником, який включав перш за все детальний збір скарг з особливою акцентацією на анамнестичні дані (особливо у частині, що стосується чинників ризику розвитку ГП), екстрагенітальну та гінекологічну патологію. До та після проведеного лікування проводили бimanуальний огляд з об'єктивним кількісним оцінюванням стадії пролапсу та рівня його «основного дефекту», які визначали за системою POP-Q. Згідно з системою POP-Q, було складено максимально індивідуалізований «паспорт» кожної пацієнтки до та після застосування однієї з лікувальних методик.

Ступінь вираженості дисплазії СТ визначали, використовуючи критерії даного стану за Т.Ю. Смольноюю та співавторами [19].

Усім обстежуваним жінкам з метою оцінювання місцевого гормонального статусу було проведено кольпоцитологічне дослідження виділень зі статевих шляхів з подальшою інтерпретацією результатів за стандартною методикою.

Специфічна частина клінічного обстеження у всіх пацієнок включала заповнення опитувальників, спрямованих на об'єктивізацію скарг (Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI)-20, Pelvic Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ)-12) та вивчення структурних особливостей морфологічної будови стінок піхви [3, 7, 11, 12]. Гістологічні та імуногістохімічні дослідження проводили спільно з кафедрою патологічної та топографічної анатомії НУОЗУ імені П.Л. Шупика (зав. кафедрою д.мед.н., проф. О.О. Дядик).

Гістологічне дослідження біоптатів тканин стінок піхви виконували за загальноприйнятною методикою (форма №013-2/0, затверджена Наказом МОЗ України №417 від 19.08.2004). На взяття біопсії отримано письмову інформовану згоду жінок.

Після попереднього оброблення зовнішніх статевих органів та піхви 1% водним розчином хлоргексидину проводили аплікаційну анестезію місцевим анестетиком (спрей – лідокаїн 10,5%). У місці найбільш дистальної точки пролапсу

(згідно з POP-Q) на стінці піхви за допомогою біопсійного інструмента (biopsy punch 4 мм, Японія) проводили забір біоптату розміром 0,4×0,4×0,2 см з наступною фіксацією у нейтральному 10% розчині забуференого формаліну (рН 7,4) протягом 24–36 год. Після фіксування у формаліні шматочки промивали у проточній воді, вирізали відповідні ділянки, препарати зневоднювали шляхом проведення через спирти зростаючої міцності та заливали у парафін. З парафінових блоків на ротаційному мікротомі HM 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 4–5 мкм, які потім забарвлювали гематоксиліном та еозином за Ван Гізоном (для визначення колагенових волокон, верифікації процесів надмірного фібрилогенезу), Elastic Stain Kit виробництва Thermo Fisher Scientific, США (для визначення еластогенезу).

Для визначення наявності та ступеня неангіогенезу, особливостей сполучної та м'язової тканини проводили імуногістохімічне дослідження (ІГХД). Для проведення ІГХД зрізи поміщали на адгезивні скельця Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Для високотемпературного оброблення епітопів антигенів використовували цитратний буфер з рН 6, EDTA буфер з рН 8. Було використано моноклональне мишаче антитіло (МмАТ) CD31 Ab-1 (JC/70A) та систему детекції UltraVision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto виробництва Thermo Fisher Scientific (США).

Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів ZEISS (Німеччина) з системою оброблення даних «Axio Imager. A2» при збільшенні об'єктивів ×5, ×10, ×20, ×40, біокулярної насадки 1,5 та окулярів 10 з камерою ERc 5s, «Carl Zeiss» Primo Star з камерою AxioCam105 color.

Звертали прицільну увагу на психосоціальні фактори, які впливали на якість життя обстежуваних, а саме – їхню соціальну приналежність, умови праці, психологічні мотивації звернення по медичну допомогу.

Під час оброблення та аналізу отриманих результатів дослідження були використані параметричні та непараметричні статистичні методи, а відмінності середніх величин вважали значущими з рівнем ймовірності не менше 95% (p<0,05).

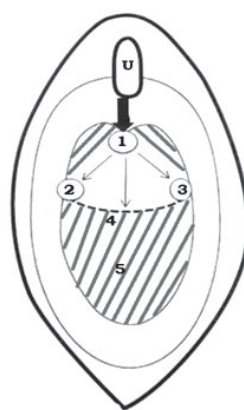


Рис. 1. У – сечівник, 1 – вхідна точка вкочу на передній стінці піхви, 2 – 3 (→) – напрям уведення розчинів, 4 (штрих-пунктир) – рівень опущення стінки піхви, 5 – стінка піхви (сіре штрихування)

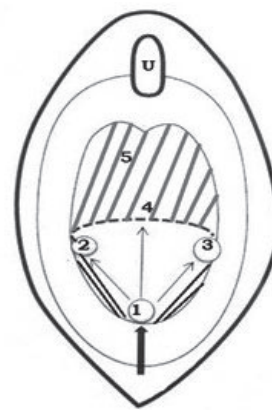


Рис. 2. У – сечівник, 1 – вхідна точка вкочу на задній стінці піхви, 2 – 3 (→) – напрям уведення розчинів, 4 (штрих-пунктир) – рівень опущення стінки піхви, 5 – стінка піхви (сіре штрихування)

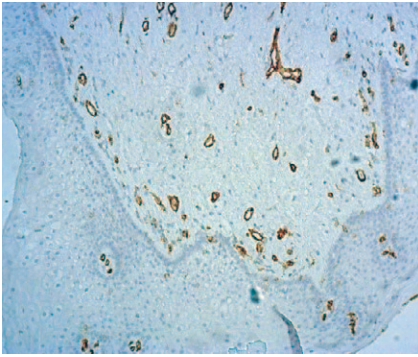


Рис. 3. Ділянки тканини піхви з вираженим неангіогенезом, виражена дифузна експресія в ендотелії судин переважно капілярного типу CD31. ІГХД з МмАТ з CD31. $\times 100$

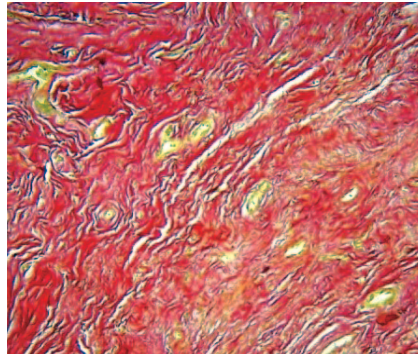


Рис. 4. У тканині стінки піхви збільшення щільності колагенових волокон за відсутності ознак набряку. Забарвлення за Ван Гізоном. $\times 100$

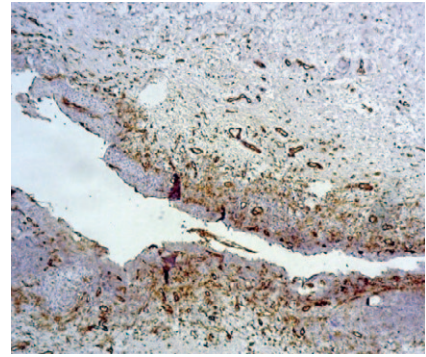


Рис. 5. Нерівномірна позитивна експресія CD31 в ендотелії судин переважно у субепітеліальному шарі у судинах капілярного типу. ІГХД з МмАТ з CD31. $\times 50$

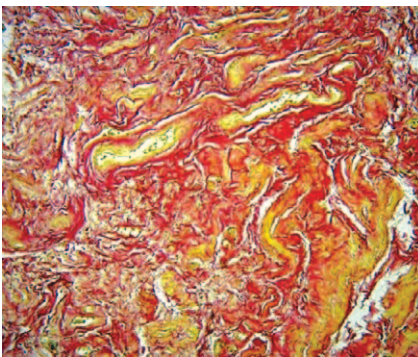


Рис. 6. Незначне розволокнення колагенових волокон зі слабковираженим набряком та дегенеративно-дистрофічними змінами. Забарвлення за Ван Гізоном. $\times 100$.

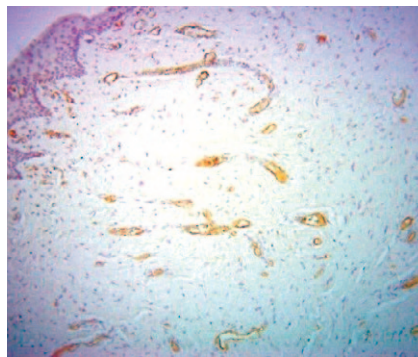


Рис. 7. Слабовиражена сегментарна експресія CD31 в ендотелії невеликої кількості новостворених судин. ІГХД з МмАТ з CD31. $\times 100$

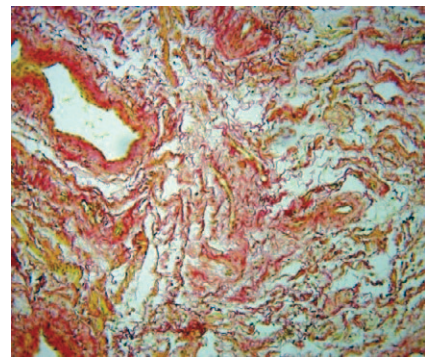


Рис. 8. У фрагменті стінки піхви спостерігаються виражені дегенеративно-дистрофічні зміни колагенових волокон за типом розволокнення, зі зниженням щільності за рахунок набряку. Забарвлення за Ван Гізоном. $\times 100$

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх пацієнток обстежуваних груп у 87 (96,7%) випадках виявлено опущення передньої стінки піхви I–II стадії і нетримання сечі на тлі емоційного напруження (стресове нетримання сечі). Скарги на втрату сечі при натужуванні пред'являла 81 (90%) пацієнтка, що було пов'язано з опущенням передньої стінки піхви, у 9 (10%) пацієнток скарги були відсутні.

Спадковість щодо наявності ГП обтяжена у 60 (66,6%) жінок основної групи та у 17 (56,6%) пацієнток групи порівняння.

В основній групі дослідження двоє і більше пологів мали 48 (53,3%) жінок, у порівняльній групі цей показник становив 12 (40%). Пологи великим плодом (>4 кг) в анамнезі в основній групі мали 39 (43,3%) пацієнток, а в групі порівняння цей показник становив 10 (33,3%) пацієнток.

Також привертає на себе увагу, що пологи, які супроводжувались травмою м'яких пологових шляхів, достовірно частіше ($p < 0,05$) спостерігалися в основній групі – 52 (57,7%)

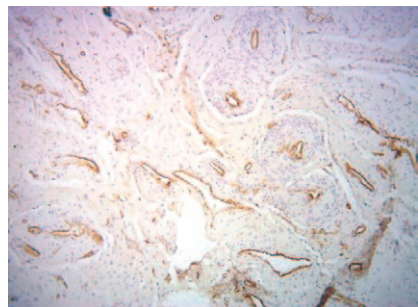


Рис. 9. Експресія CD31 в ендотелії склерозованих судин та в поодиноких новостворених судинах. ІГХД з МмАТ з CD31. $\times 100$

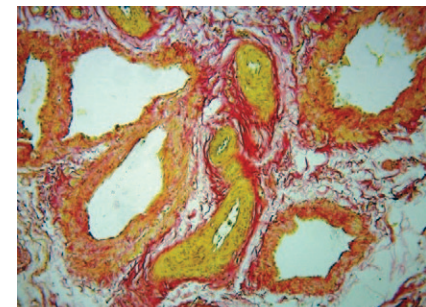


Рис. 10. Виражене та дифузне стоншення та розволокнення колагенових волокон з сильно вираженим набряком та значними склеротичними змінами. Забарвлення за Ван Гізоном, $\times 100$

жінки – на противагу групі порівняння, де цей показник був дещо менший – 7 (23,3%) пацієнток.

На підставі оцінювання критеріїв дисплазії СТ [1, 2, 14] легкий ступінь ураження діагностовано у 46 (52,3%) хворих, а у 42 (47,7%) пацієнток – середній ступінь.

Ефективність лікування оцінювали позитивно на підставі

ліквідації ГП, полегшення або зникнення скарг, отримання негативних функціональних проб та відновлення адекватно-го сечовипускання.

Через 3 міс після проведеного лікування згідно з запатентованою методикою кількість пацієнок з ГП II стадії зменшилася на 16,7% у Ia підгрупі, на 31,3% – у Ib підгрупі і на 41,2% – у Ів підгрупі.

У Ів підгрупі, де переважала наявність комбінованого виду (цисторектоцеле) ГП, у 19 (63,3%) жінок після проведеного лікування відзначено не лише істотне покращання клінічної картини захворювання, зменшення скарг, але і покращання морфологічної структури стінки піхви. Це проявлялось посиленням регенераторних властивостей у формі збереження пошарової будови, вираженим дифузним (у всіх шарах) покращанням ангиогенезу за рахунок неангіогенезу (рис. 3), відсутністю запальної реакції та збереженою будовою колагенових волокон зі збільшенням щільності останніх за відсутності ознак набряку та слабовираженими дегенеративними змінами (рис. 4).

Слід зазначити, що у Ib підгрупі через 3 міс після лікування у 17 (56,6%) жінок відзначено зникнення скарг, пов'язане з істотним покращанням показника величини еластичних та колагенових волокон, і лише у 9 (30%) пацієнок цей показник залишився без змін. Морфологічно відзначалась збереженість пошарової будови стінки піхви у частині випадків, нерівномірний помірний ангиогенез з утворенням нових дрібних судин капілярного типу, щільність останнього більш виражена субепітеліально (рис. 5). Ознаки запальної реакції у препаратах були відсутні, вогнищево відзначається порушення нормальної структури колагенових волокон за типом розволокнення з помірною щільністю, незначним набряком та у частині зі слабовираженими дегенеративно-дистрофічними змінами (рис. 6).

Слід зазначити, що у Ia підгрупі при проведенні оцінювання ефективності використаної нехірургічної методики лише у 10 (33,3%) пацієнок відзначено незначне покращання якості життя порівняно із вихідним рівнем до лікування. Морфологічно збереженість пошарової будови стінки піхви виявлено у поодиноких спостереженнях, спостерігається вогнищевий слабовиражений неангіогенез з утворенням нових судин мікроциркуляторного типу (рис. 7). Фіксували дрібновогнищеві прояви запалення у формі інфільтратів, які переважно розташовуються субепітеліально, відзначаються більш виражені та дифузні дегенеративні зміни у колагенових волокнах з порушенням нормальної структури за типом розволокнення, щільність колагенових волокон незначна, що зумовлено вираженим набряком (рис. 8).

У пацієнок групи порівняння (II група) не було відзначено не лише позитивної динаміки, а навпаки – у 9 (30%) жінок через 3 міс після розпочатого лікування виявлено посилення проявів ГП та зумовлених ними симптомів, що підтверджується наступними морфологічними змінами – пошаровість будови стінки піхви порушена за рахунок вираженого розростання фіброзної сполучної тканини зі склерозом стінок судин при мінімальних вогнищевих ознаках неангіогенезу (рис.9), наявні вогнищеві дифузні запальні інфільтрати, колагенові волокна стоншені, значно набрякли, оточені прошарками сполучної тканини (рис. 10).

Застосування розробленого алгоритмічного підходу під час консервативної корекції ГП дозволяє підвищити ефективність лікування і домогтися стабілізації процесу за 3 міс спостереження: у Ів підгрупі – у 85,3% хворих, у Ib підгрупі – у 59,4% пацієнок та у Ia підгрупі – тільки у 20,8% хворих.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнок з генітальним пролапсом (ГП) уже при початкових його проявах спостерігається виражене порушення еластогенезу та колагенезу, які характеризуються зміною еластичного каркасу стінки піхви. Це проявляється у його фрагментації при достовірному зменненні вмісту їх в епітелії, ендотелії судин, фібробластах.

2. Методика на підставі диференційованого підходу при виборі методу консервативної корекції початкових стадій ГП повинна бути заснована на урахуванні не лише стану сполучної тканини, але й показників місцевого гормонального стану та рівня «основного дефекту» пролапсу. Це дозволить не тільки вибрати адекватне лікування у кожному конкретному випадку, але і приведе до зменшення числа прогресування проявів захворювання, зниження частоти рецидивів хвороби або створить можливість уникнення хірургічного лікування.

3. У результаті проведеного дослідження підтверджено, що у пацієнок без клінічних проявів ГП спостерігається порушення еластогенезу. Еластичності у жінок з ГП проявляється втратою таких властивостей, як еластичність стінок піхви.

4. У всіх жінок з ГП у товщі стінки піхви виявляють патоморфологічні зміни, і що найголовніше – вони істотно посилюються у міру прогресування ГП.

5. Під час вибору нехірургічного методу корекції ГП необхідно поряд з урахуванням клінічної картини, наявності супутньої соматичної патології, показників гормональної кольпоцитології урахувати особливості морфологічної будови стінки піхви та фактори ризику розвитку пролапсу статевих органів.

Конфлікт інтересів відсутній.

Відомості про авторів

Камінський В'ячеслав Володимирович – Кафедра акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04210, м. Київ, пр-т Героїв Сталінграда, 16; тел.: (044) 411-92-33. E-mail: kagir@ukr.net

Чайка Кирило Володимирович – Кафедра акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04210, м. Київ, пр-т Героїв Сталінграда, 16; тел.: (044) 411-92-33. E-mail: doctorchk@gmail.com

Лавренюк Юлія Василівна – Кафедра акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04210, м. Київ, пр-т Героїв Сталінграда, 16; тел.: (044) 411-92-33. E-mail: Lavrenjuk-julja1987@ukr.net

Дядик Олена Олександрівна – Кафедра патолого-топографічної анатомії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (050) 470-22-37. E-mail: alena0566@gmail.com

Бекетова Юлія Ігорівна – Кафедра патолого-топографічної анатомії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. E-mail: beketova.nmu@gmail.com

Баршнікова Оксана Павлівна – Кафедра акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04210, м. Київ, пр-т Героїв Сталінграда, 16; тел.: (044) 411-92-33. E-mail: baryshnikova13@i.ua

Information about the authors

Kaminskyi Viacheslav V. – Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04210, Kyiv, 16 Heroes of Stalingrad Avenue; tel.: (044) 411-92-33. *E-mail: kagir@ukr.net*

Chaika Kyrylo V. – Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04210, Kyiv, 16 Heroes of Stalingrad Avenue; tel.: (044) 411-92-33. *E-mail: doctorchk@gmail.com*

Lavreniuk Yuliya V. – Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04210, Kyiv, 16 Heroes of Stalingrad Avenue; tel.: (044) 411-92-33. *E-mail: Lavrenjuk-julja1987@ukr.net*

Dyadyk Olena O. – Department Pathologic and Topographic Anatomy department of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 04112, Dorogozhyzka str., 9; tel.: (050) 470-22-37. *E-mail: alena0566@gmail.com*

Beketova Yuliya I. – Department Pathologic and Topographic Anatomy department of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 04112, Dorogozhyzka str., 9. *E-mail: beketova.nmu@gmail.com*

Baryshnikova Oksana P. – Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04210, Kyiv, 16 Heroes of Stalingrad Avenue; tel.: (044) 411-92-33. *E-mail: baryshnikova13@i.us*

Сведения об авторах

Каминский Вячеслав Владимирович – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр-т Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411- 92-33. *E-mail: kagir@ukr.net*

Чайка Кирилл Владимирович – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр-т Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33. *E-mail: doctorchk@gmail.com*

Лавренко Юлия Васильевна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр-т Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33. *E-mail: Lavrenjuk-julja1987@ukr.net*

Дядык Елена Александровна – Кафедра патолого-топографической анатомии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 470-22-37. *E-mail: alena0566@gmail.com*

Бекетова Юлия Игоревна – Кафедра патолого-топографической анатомии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. *E-mail: beketova.nmu@gmail.com*

Барышникова Оксана Павловна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр-т Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33. *E-mail: baryshnikova13@i.us*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Al-Shukri, S. H., Kuzmin, I. V. Quality of life in patients with overactive bladder. *Urology reports*. 2011;1(1): 21-6. [in Russian]
- Balan, V. E., Smetnik, V. P., Ankirskaja, A. S., i dr. (2006). Urogenital'nye rasstrojstva v klimakterii. V. P. Smetnik (Red.), *Medicina klimakterija*. (s. 217-290). Moskva: Litterra. [in Russian]
- Barber, M. D., Walters, M. D. & Bump, R. C. Short forms of two condition-specific quality-of-life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7). *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2005;193:103-13.
- Bradley, C. S., Zimmerman, M. B., Qi, Y. & Nygaard, I. E. Natural history of pelvic organ prolapse in postmenopausal women. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;109(4):848-54.
- Bump, R. C., Mattiason, A., Bo, K., Brubaker, L. P., Delaucey, J. O., Klarskov P., Shull, B. L. & Smith, A. R. (2010). The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 175, 10-17.
- Drewes, P. G., Yanagisawa, H., Starcher, B., Hornstra, I., Csiszar, K., Marinis, S. I., Keller, P. & Word, R. A. Pelvic organ prolapse in Fibulin-5 knockout mice: pregnancy changes in elastic fiber homeostasis in mouse vagina. *The American Journal of Pathology*. 2007;170(2):578-89.
- Due, U., Brostrom S. & Lose G. Validation of the Pelvic Floor Distress Inventory-20 and the Pelvic Floor Impact Questionnaire-7 in Danish women with pelvic organ prolapse. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2013;92(9):1041-8.
- Handa, V. L., Garrett, E., Hendrix, S., Gold, E., & Robbins, J. Progression and remission of pelvic organ prolapse: a longitudinal study of menopausal women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2004;190:27.
- Iversi, E., Harvey, M. A., Cardozo, L., Brincat, M., & Studd J. W. Urogenital prolapse and atrophy tmenopause: a prevalence study. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2001;12:107-10.
- Ledina, A.V., Kulikov, A.Yu. Complex therapy and prophylaxis of estrogen-dependent urogenital disorders: clinical aspects and pharmaco-economic analysis. *Farmakoeconomika. Modern Pharmaco-economic and Pharmacoepidemiology*. 2009;1:13-8. [in Russian]
- Lethaby, A., Ayeleke, R. O. & Roberts, H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;31(8):CD001500.
- Maldonado, P. A., Montoya, T. I., Acevedo, J. F. Keller, P. W. & Word R. A. Effects of vaginal conjugated equine estrogens and ospemifene on the rat vaginal wall and lower urinary tract. *Biology of Reproduction*. 2017;96(1):81-92.
- Mei, S., Ye, M., Gil, L., Zhang, J., Zhang, Y., Candiotti, K. & Takacs, P. The role of smooth muscle cells in the pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery*. 2013;19(5):254-9.
- Niikura, H., Katahira A., Utsunomiya H., Takano T., Ito K., Nagase S., Yoshinaga K. & Tokunaga H., Toyoshima M., Kinugasa Y., Uchiyama E., Murakami G., Yabuki Y., Yaegashi N. Surgical anatomy of intrapelvic fasciae and vesico-uterine ligament in nerve-sparing radical hysterectomy with fresh cadaver dissections. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2007;212(4):403-13.
- Norton, P. A. Pelvic loor disorders: the role of fascia and ligaments. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 1993;36:926-36.
- Phillips, C., Anthony, E., Benyon, C. & Monga. A. Collagen metabolism in the uterosacral ligaments and vaginal skin of women skin of women with uterine prolapse. *An International Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2006;113:39-46.
- Potapov V. A., Banakhevykh R. M., Zolotarev D. L., Akymova K. B., Echin A. V. Role of connective tissue displasia in genital prolapse (T.15, Ч. 2). *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskij Vestnik*. 2012;2(58):166-9. [in Russian]
- Rahn, D. D., Ruff, M. D., Brown, S., Tibbals, H. F., & Word, R. A. Biomechanical properties of the mouse vagina: changes seen in pregnancy and with elastinopathy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;198(5):590.
- Smol'nova, T. Ju., Adamjan, L. V. Kiiniko-patogeneticheskie aspekty opushhenija i vypadenija vnutrennih polovyh organov pri nedifferencirovannyh formah displazii soedinitel'noj tkani. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2009;6/11:54-73. [in Russian]
- Starcher, B., Percival, S. Elastin turnover in the rat uterus. *Connective Tissue Research*. 1985;13:207-15.

Статья надійшла до редакції 25.04.2021

Алгоритм лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку з урахуванням генетичних чинників

А.Г. Корнацька¹, М.А. Флаксемберг², О.Ю. Борисюк¹, Г.В. Чубей¹, З.І. Россоха³

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

²Хмельницький обласний перинатальний центр

³ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ

Мета дослідження: визначення зв'язку поліморфізмів генів рецепторів естрогенів *ESR1* та прогестерону *PGR* з розвитком лейоміоми матки (ЛМ) та розроблення алгоритму ведення пацієнток, заснованого на результатах УЗД та генетичних досліджень.

Матеріали та методи. Комплексно обстежено 90 жінок з інтрамуральною ЛМ віком від 26 до 45 років, що додатково включало визначення наявності поліморфізму *PROGINS* гена *PGR*, поліморфних варіантів *A351G* та *T397C* гена *ESR1*. У подальшому лікування залежало від виявлених поліморфізмів досліджуваних генів, кількості, розмірів міоматозних вузлів (МВ) і їхнього розташування відносно порожнини матки.

Результати. У жінок з МВ більш як 40 мм у діаметрі мінорні алелі гена естрогенових рецепторів *ESR1* *T397C* виявлено у 87,2% жінок, у той час як у жінок з МВ менше 20 мм їх виявляли у 54,2% випадків ($p < 0,05$). Мінорні алелі локусу *A351G* гена естрогенових рецепторів *ESR1* також виявляли достовірно частіше у жінок з великими МВ порівняно з ЛМ менш ніж 20 мм – відповідно 69,2% проти 37,5% ($p < 0,05$).

Поліморфізм гена регулятора рецепторів прогестерону *PGR* *Progins* діагностували у 33,3% хворих з малими розмірами ЛМ і від 7,7% до 18,5% – у жінок з великою ЛМ та МВ більше 20 мм у діаметрі при УЗД.

Лікування розпочинали з гормональної терапії і за наявності генотипу *T1/T1* гена *PGR* *Progins* та відсутності гіперплазії ендометрія за даними гістологічного дослідження призначали гормональну терапію з використанням міфепристон по 50 мг на добу курсом по 3 міс з наступним моніторингом перебігу захворювання.

У разі виявлення поліморфізмів гена *PGR* *Progins* (генотипи *T1/T2* або *T2/T2*), гіперплазії ендометрія та МВ більше 40 мм призначали агоністи ГнРГ у якості передопераційної підготовки.

За наявності невеликих вузлів, які не деформують порожнину матки, та референтного генотипу гена *ESR1* з метою стабілізації росту МВ рекомендували використання КОК у контрацептивному режимі на шість і більше місяців.

МВ більше 30 мм, які деформують порожнину матки, та наявність мінорних алелів гена рецепторів естрогену *ESR1* були підставою для оперативного лікування такої ЛМ.

У результаті такого підходу частота болювого синдрому знизилася майже в 4,7 разу, порушень менструального циклу у формі гіперполіменореї та АМК – у 8 разів. Суб'єктивно покращення загального самопочуття фіксували 64,4% жінок, «без змін» – 24,4%. І тільки 11,1% пацієнток відзначали погіршення суб'єктивних відчуттів, що було пов'язано з побічними ефектами терапії. Істотно зменшилися розміри МВ у 44,4% хворих, частковий ефект відзначали 26,7% жінок. Росту вузлів у пацієнток під час лікування і після не спостерігали. Вагітність настала у 68,5% хворих і закінчилася пологами у 86,5% випадків.

Заключення. Урахування генетичного статусу пацієнтки сприяє покращенню результатів лікування ЛМ. Найбільш ефективним є призначення міфепристон за наявності МВ до 40 мм, у тому числі множинних, коли операція пов'язана з високим ризиком. У разі великих МВ (більше 50 мм) гормональна терапія менш ефективна і може застосовуватися для передопераційної підготовки. Такий підхід дозволяє контролювати симптоми захворювання та зменшити розміри вузлів у 72,2% пацієнток і сприяє настанню вагітності у 68,5% випадків.

Ключові слова: лейоміома матки, генетичний ризик, *PGR*, *ESR1*, міфепристон.

Treatment algorithm for uterine leiomyoma for women of reproductive age taking into account genetic factors

A.G. Kornatska, M.A. Flaksemberg, O.Y. Borysiuk, G.V. Chubei, Z.I. Rossokha

The objective: to determine the association of estrogen receptor gene polymorphisms *ESR1* and progesterone *PGR* with the development of uterine leiomyoma (UL) and to develop a patient management algorithm based on the results of ultrasound and genetic studies

Materials and methods. Comprehensive examination was made for 90 women with intramural myoma in the age from 26 to 45 years, which additionally included determination of the presence of the *Progins* polymorphism of the *PGR* gene and polymorphic variants *A351G* and *T397C* of the *ESR1* gene. Further treatment depended on the polymorphisms of the studied genes, the number and size of myomatous nodules (MN) and their position in relation to the uterine cavity.

Results. Minor alleles for the estrogen receptor gene *ESR1* *T397C* were detected in 87.2% of women with MN over 40 mm in diameter, while they were 54.2% in women with MN less than 20 mm ($p < 0.05$). The minor alleles of *ESR1* gene locus *A351G* were also significantly more common in women with large MN compared to LU less than 20 mm – 69.2% versus 37.5% ($p < 0.05$). The polymorphism of the progesterone receptor regulator gene *PGR* *Progins* was found in 33.3% of patients with small size LU and from 7.7% to 18.5% in women with large LU and MN larger than 20 mm in diameter at ultrasound.

Treatment was started with hormonal therapy and in the presence of the *T1/T1* genotype of the *PGR* *Progins* gene and the absence of endometrial hyperplasia according to histological examination, was prescribed hormonal therapy with mifepristone 50 mg daily for 3 months, followed by monitoring of the course of the disease.

GnRH agonists were prescribed as preoperative preparation in the case of detection of *PGR* *Progins* gene polymorphisms (*T1/T2* or *T2/T2* genotypes), endometrial hyperplasia and MN over 40 mm. In the case of small nodules that do not deform the uterine cavity and an *ESR1* gene reference genotype, contraceptive OCs were recommended for six months or more to stabilise LU growth. MN over 30 mm distorting the uterine cavity and the presence of *ESR1* minor alleles of the oestrogen receptor gene were the grounds for surgical treatment of such an LU.

As a result of this approach, the incidence of pain syndrome decreased by almost 4.7 times, menstrual disorders in the form of hyperpolymenorrhoea and AUB by 8 times. An improvement in general well-being was subjectively reported by 64.4% of the patients, «without change» – by 24.4% of the patients. Only 11.1% of women reported a worsening of subjective sensations, which was associated with the side effects of therapy. The size of the lymph nodes decreased considerably in 44.4% of the patients, a partial effect was noticed by 26.7% of the women. There was observed no growth of the nodes in the patients during treatment or after it. A pregnancy occurred in 68.5% of the patients and ended in childbirth in 86.5% of cases.

Conclusion. Consideration of the patient's genetic status contributes to the improvement of LU treatment outcomes. The most effective is to prescribe mifepristone in patients with MN under 40 mm, including multiple ones, when the operation is associated with a high risk. In the case of larger mets (over 50 mm), hormonal therapy is less effective and can be used for preoperative preparation. This approach allows to control symptoms and reduce the size of the node in 72.2% of patients and in 68.5% of cases the pregnancy can be achieved.

Keywords: uterine leiomyoma, genetic risk, PGR, ESR1, mifepristone.

Алгоритм лечения лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста с учетом генетических факторов

А.Г. Корнацкая, М.А. Флаксемберг, О.Ю. Борисюк, Г.В Чубей, З.И. Россоха

Цель исследования: определение связи полиморфизмов генов рецепторов эстрогенов *ESR1* и прогестерона *PGR* с развитием лейомиомы матки (ЛМ) и разработка алгоритма ведения пациенток, основанного на результатах УЗИ и генетических исследований.

Материалы и методы. Комплексно обследовано 90 женщин с интрамуральной ЛМ в возрасте от 26 до 45 лет, что дополнительно включало определение наличия полиморфизма Progens гена *PGR*, полиморфных вариантов A351G и T397C гена *ESR1*. В дальнейшем лечение зависело от выявленных полиморфизмов исследуемых генов, количества, размеров миоматозных узлов (МУ) и их расположения относительно полости матки.

Результаты. У женщин с МУ более 40 мм в диаметре минорные аллели гена эстрогеновых рецепторов *ESR1* T397C обнаружено у 87,2% женщин, в то время как у женщин с МУ менее 20 мм их выявляли в 54,2% случаев ($p < 0,05$). Минорные аллели локуса A351G гена эстрогеновых рецепторов *ESR1* также выявляли достоверно чаще у женщин с большими МУ по сравнению с ЛМ менее 20 мм – соответственно 69,2% против 37,5% ($p < 0,05$). Полиморфизм гена регулятора рецепторов прогестерона *PGR* Progens диагностировали у 33,3% больных с малыми размерами ЛМ и от 7,7% до 18,5% – у женщин с большой ЛМ и МУ более 20 мм в диаметре при УЗИ.

Лечение начинали с гормональной терапии и при наличии генотипа T1/T1 гена *PGR* Progens и отсутствии гиперплазии эндометрия по данным гистологического исследования назначали гормональную терапию с использованием мифепристона 50 мг в сутки курсом по 3 мес с последующим мониторингом течения заболевания.

В случае выявления полиморфизмов гена *PGR* Progens (генотипы T1/T2 или T2/T2), гиперплазии эндометрия и МВ более 40 мм назначали агонисты ГнРГ в качестве предоперационной подготовки. При небольших узлах, не деформирующих полость матки, и референтном генотипе гена *ESR1* с целью стабилизации роста ЛМ рекомендовали использование КОК в контрацептивном режиме на шесть и более месяцев. МУ более 30 мм, искажающие полость матки, и наличие минорных аллелей гена рецепторов эстрогена *ESR1* были основанием для оперативного лечения такой ЛМ.

В результате такого подхода частота болевого синдрома снизилась почти в 4,7 раза, нарушений менструального цикла в форме гиперполименореи и АМК – в 8 раз. Субъективно на улучшение общего самочувствия указывали 64,4% женщин, «без изменений» – 24,4% пациенток. И только 11,1% женщин отмечали ухудшение субъективных ощущений, что было связано с побочными эффектами терапии. Существенно уменьшились размеры ЛМ у 44,4% больных, частичный эффект отмечали 26,7% женщин. Роста узлов у пациенток во время лечения и после не наблюдали. Беременность наступила у 68,5% больных и закончилась родами в 86,5% случаев.

Заключение. Учет генетического статуса пациентки способствует улучшению результатов лечения ЛМ. Наиболее эффективным является назначение мифепристона при наличии МУ до 40 мм, в том числе множественных, когда операция связана с высоким риском. В случае больших МУ (более 50 мм) гормональная терапия менее эффективна и может применяться для предоперационной подготовки. Такой подход позволяет контролировать симптомы заболевания и уменьшить размеры узлов у 72,2% пациенток и способствует наступлению беременности в 68,5% случаев.

Ключевые слова: лейомиома матки, генетический риск, PGR, ESR1, мифепристон.

Наявність лейомиоми матки (ЛМ) може призводити не тільки до порушень репродуктивного здоров'я жінок і бути причиною безплідності, а також негативно впливає на якість життя пацієнтки через появу надмірних маткових кровотеч, більшого синдрому та порушень функції суміжних органів. За наявності ЛМ відзначається ускладнений перебіг вагітності, високий ризик репродуктивних втрат, аномалій пологової діяльності та післяпологових ускладнень [1, 7].

Останнє десятиліття характеризується зростанням частоти захворюваності на ЛМ у молодих жінок, у тому числі з нереалізованою репродуктивною функцією. Незважаючи на різноманіття досліджень, присвячених патогенезу захворювання та лікувальній тактиці, все ж немає єдності думок. Також недостатньо доказової бази щодо відновлення репродуктивної функції жінки, і, як підсумок, настання вагітності, як самостійної, так і у програмах ДРТ [9].

Генетичні фактори можуть відігравати значну роль у розвитку ЛМ [4]. Згідно з літературними даними, у формуванні вузлів задіяно більш ніж 100 генів, багато з яких беруть участь у регуляції клітинного росту, диференціюванні та проліферації. Певні комбінації генів, кожен з яких окремо характеризується незначним проявом на рівні фенотипу, часто справляють сумарний ефект, який у сукупності з факторами зовнішнього середовища здатний спричинити захворювання або зумовити його більш

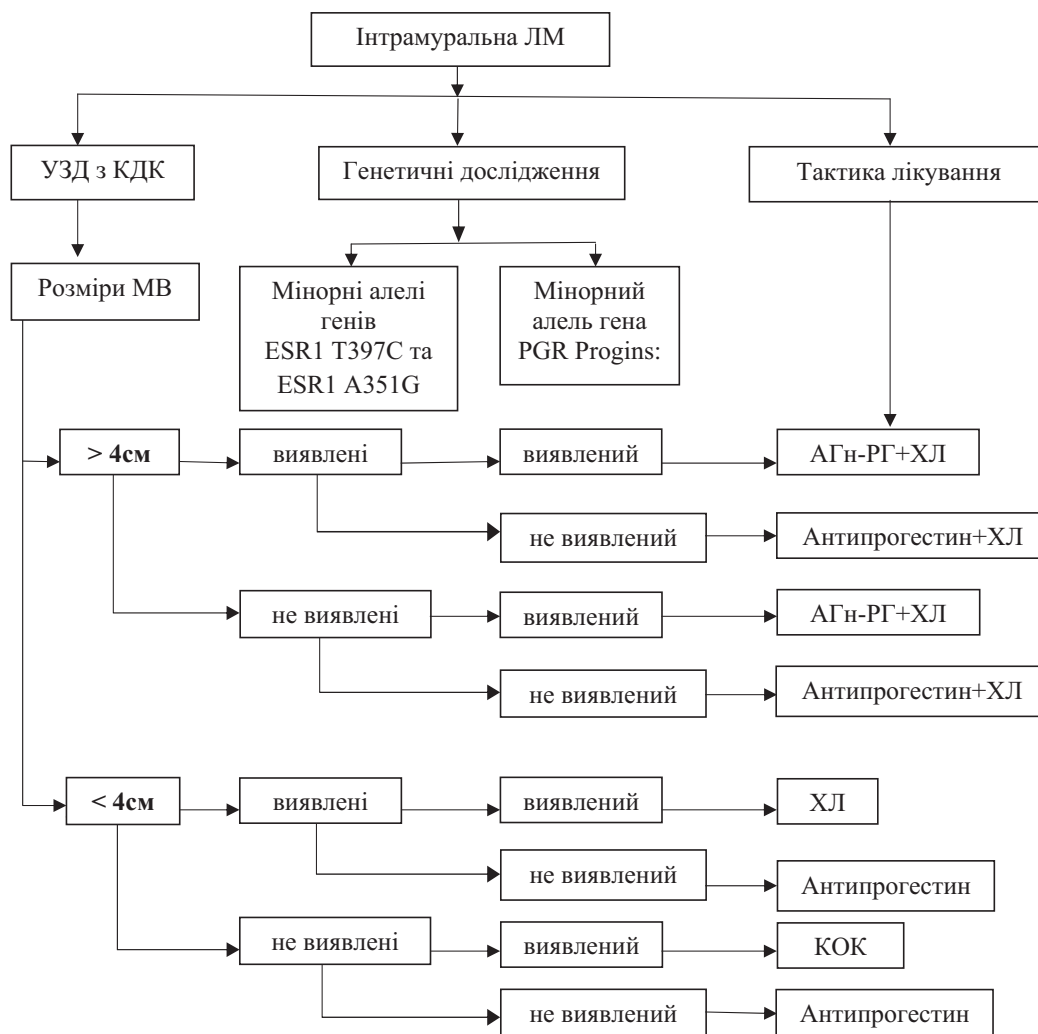
тяжкий перебіг [5]. За даними Zimmermann A. et al. [10], ризик захворюваності на ЛМ генетично детермінований, що підтверджує важливість генетичних факторів у розвитку ЛМ.

На сьогодні основними молекулярно-генетичними детермінантами виникнення ЛМ вважаються безпосередньо цитогенетичні порушення, а також зміни гомональної чутливості тканини пухлини, ендокринного статусу та ангиогенезу. Отримані різними дослідниками результати є суперечливими і не дають однозначної відповіді щодо ролі молекулярно-генетичних детермінант у патогенезі ЛМ. Не визначені фактори, що зумовлюють швидкий і множинний ріст міоматозних вузлів (МВ). Тому подальші дослідження дозволять: виявити генетичну схильність, уточнити системні механізми, що визначають розвиток захворювання, можливість прогнозування швидких темпів росту пухлини і розробити нові підходи до лікування таких хворих.

Мета дослідження: визначення зв'язку поліморфізмів генів рецепторів естрогенів *ESR1* та прогестерону *PGR* з розвитком ЛМ та розроблення алгоритму ведення пацієнток з урахуванням результатів генетичних досліджень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації поставлених завдань обстежено 90 жінок з інтрамуральною ЛМ віком від 26 до 45 років. Вивчали скарги, соматичний та репродуктивний анамнез. Поряд



Алгоритм лікування жінок з інтрамуральною ЛМ залежно від генетичних чинників

з бімануальним обстеженням проводили УЗ-дослідження, що дозволяло оцінити розміри матки, величину вузлів і їхнє розміщення, з використанням УЗ-системи MyLab Seven з трансабдомінальним 4–8 Гц та транспіхвальним датчиком з частотою сканування 4–9 Гц.

Геному ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи «Quick-DNA™ Universal Kit» (Zymo Research, USA) відповідно до інструкції до набору. Визначення інсерційного поліморфізму *PROGINS* (306-bp Alu insertion in intron G) гена *PGR* проводили із застосуванням методу аельспецифічної ПЛР, а визначення поліморфних варіантів *A351G* (rs9340799, also called, XbaI, c.454-351A>G or IVS1-351A>G) та *T397C* (rs2234693, also called PvuII, c.454-397T>C or IVS1-397T>C) гена *ESR1* проводили із використанням методу ПЛР-ПДРФ згідно з опублікованими раніше протоколами [2, 3, 8].

Досліджувані ділянки генів ампліфікували із застосуванням комерційного набору «DreamTaq Green PCR Master Mix» («Thermo Scientific») та специфічних олігонуклеотидних праймерів («Metabion»). Продукти ампліфікації фрагментів ДНК гена *ESR1* підлягали гідролітичному розщепленню із використанням відповідних ендонуклеаз рестрикції – XbaI для варіанта *A351G* та PvuII – для варіанта *T397C* («Thermo Scientific»).

У подальшому призначення лікування базувалося на отриманих результатах генетичного та УЗ-досліджень і залежало від виявлених поліморфізмів досліджуваних генів, кількості, розмірів МВ і їхнього розташування відносно порожнини матки.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед 90 обстежених жінок з інтрамуральною ЛМ у 24 жінок (26,7%) виявляли МВ 20 мм і менше, у кожній третій жінки (27 хворих, або 30%) – від 20 до 40 мм і у 39 пацієнок (43,3%) – більше 40 мм. Середній вік хворих становив 38,4±0,3 року. Віком до 40 років було 60 (66,7%) хворих і відповідно 30 (33,3%) жінок – після 40 років. Тривалість захворювання до 1 року відзначали 18 (20%) пацієнок, від 1 року до 5 років – 40 (44,4%) жінок. Більше 5 років хворіли 32 жінки, або 35,6%.

Основними скаргами були порушення менструальної функції і дискомфорт у ділянці органів малого таза. Надмірні менструації і АМК відзначали 57 (63,3%) жінок, дисменорею – 42 (46,7%) хворих. Дискомфорт, який проявлявся болем унизу живота, в основному періодичного характеру, фіксували у 47 (52,2%) пацієнок. Про безплідність свідчили 36 жінок, що становило 40%, репродуктивні втрати в анамнезі відзначали 17 пацієнок, або 18,9%.

Дослідження кореляції наявності мінорних алелів рецепторів стероїдних гормонів та розміру доміантних МВ у жінок з ЛМ встановлено, що у жінок з МВ більш як 40 мм у діаметрі при УЗД мінорні алелі гена естрогенових рецепторів *ESR1 T397C* виявлено у 87,2% випадків, в той час як у жінок з МВ менше 20 мм їх виявляли у 54,2% випадків ($p < 0,05$). Мінорні алелі локусу *A351G* гена естрогенових рецепторів *ESR1* також діагностували достовірно частіше у жінок з великими МВ порівняно з ЛМ менш ніж 20 мм за даними УЗД – відповідно 69,2% проти 37,5% ($p < 0,05$). Це дозволяє рекомендувати використання дослідження поліморфізму гена естрогенових рецепторів *ESR1* локусів *T397C* та *A351G* у якості скринінгового прогностичного критерію швидкого росту ЛМ великих розмірів. Також логічним є використання цього показника у побудові алгоритму вибору методу лікування та прогнозування його ефективності.

Поліморфізм гена регулятора рецепторів прогестерону *PGR Progins* виявляли у 33,3% хворих з малими розмірами ЛМ і від 7,7% до 18,5% – у жінок з великою ЛМ та МВ більше 20 мм у діаметрі при УЗД. Це підтверджує, що ріст ЛМ пов'язаний з впливом прогестерону, який реалізується через збережений рецепторний апарат. З одного боку, наявність поліморфізмів гена *PGR* не дозволяє прогестерону реалізувати свій негативний вплив щодо росту ЛМ, а з іншого – знижує ефективність препаратів, що діють саме через рецептори прогестерону у даних хворих.

Отже, результати проведених досліджень дозволили обґрунтувати та розробити алгоритм діагностики, лікування та реабілітації жінок з інтрамуральною ЛМ з урахуванням особливостей патогенетичних механізмів пошкодження репродуктивної системи та генетичного статусу (рисунок).

Вибір тактики лікування залежав від результатів УЗД та генетичного дослідження поліморфізму рецепторів стероїдних гормонів. Лікування розпочинали з гормональної терапії і вибору самого ефективного препарату у кожному випадку індивідуально, керуючись результатами генетичного дослідження, а саме – наявності мінорних алелів гена рецептора прогестерону. За наявності генотипу *T1/T1* гена *PGR Progins* та відсутності гіперплазії ендометрія за даними гістологічного дослідження призначали гормональну терапію з використанням міфепристону по 50 мг на добу курсом по 3 міс з наступним моніторингом перебігу захворювання.

У разі виявлення поліморфізмів гена рецептора прогестерону *PGR Progins*, а саме – наявності генотипів *T1/T2* або *T2/T2*, а також за наявності гіперплазії ендометрія та МВ більше 40 мм призначали агоністи ГнРГ у якості передопераційної підготовки. Як встановлено нашими дослідженнями, використання препаратів даної групи можливе тільки на етапі підготовки до операції, позаяк така терапія є неефективною щодо імуногістохімічних маркерів проліферації і нормалізації рецепторного апарату. Це пояснює відновлення росту вузлів після відміни терапії.

Через 3 тиж після ін'єкції проводили консервативну міомектомію. Вибір тактики терапії жінок з невеликими вузлами, які не деформують порожнину матки, з метою лікування і стабілізації росту МВ залежав від результатів обстеження на наявність поліморфізмів генів рецепторів естрогенів *ESR1*, зокрема локусів *T397C* та *A351G*. За умов референтного генотипу рекомендували використання КОК у контрацептивному режимі на шість і більше місяців залежно від репродуктивних планів пацієнток.

МВ більше 30 мм, які деформують порожнину матки, та наявність мінорних алелів гена рецепторів естрогену *ESR1* були підставою для оперативного лікування такої ЛМ. За результатами наших попередніх досліджень встановлено, що вузли більше 30 мм у діаметрі, які деформують порожнину матки, є критичними для виношування вагітності [6]. Вибір методу опе-

ративного лікування залежав від розміщення і розмірів вузлів. За наявності субмукозно розміщеної ЛМ проводили гістерорезектоскопію. При інтрамуральних вузлах консервативну міомектомію проводили шляхом лапароскопії або лапаротомії.

У результаті такого підходу 57 хворих з ЛМ і наявністю референтного генотипу *T1/T1* гена прогестерону *PGR Progins* отримували антигестаген міфепристон у дозі 50 мг на добу протягом 3 міс. Вісімнадцять хворих з ЛМ великих розмірів та наявністю мінорного алеля *T2* гена *PGR Progins* у якості передопераційної підготовки отримували аГнРГ раз на 28 днів, тричі. А 15 жінок з ЛМ невеликих розмірів та мінорним алелем *T2* гена *PGR Progins* отримували КОК з дієногестом 2 мг у контрацептивному режимі протягом 3–6 міс. Консервативна міомектомія виконана 47 жінкам шляхом лапаротомії з видаленням всіх доступних огляду і пальпації МВ та ретельним ушиванням стінки матки обвивними вікриловими швами.

У результаті такого підходу до лікування основних клінічних проявів ЛМ – надмірних менструацій і болю у ділянці малого таза – відзначена позитивна динаміка у всіх хворих. Так, частота больового синдрому зменшилася майже у 4,7 разу – з 52,2% до 11,1%, а порушень менструального циклу у формі гіперполіменореї та АМК у 8 разів – з 63,3% до 7,8%. Суб'єктивно покращання загального самопочуття фіксували 58 хворих, що становило 64,4%, 22 жінки, або 24,4%, охарактеризували свій стан після лікування як «без змін» і тільки 10 (11,1%) хворих відзначали погіршення суб'єктивних відчуттів. Це пов'язано з побічними ефектами при використанні тих чи інших препаратів. В основному хворі скаржилися на головний біль, приливи, жар, нудоту і слабкість. Проте вираженість даних симптомів була від слабкої до помірної і не призводила до відмови від лікування.

Згідно з об'єктивними ультразвуковими критеріями (розміри матки та лейоматозних вузлів), після вживання гормональних препаратів загалом спостерігалася позитивна динаміка. Істотно зменшилися розміри МВ (більше 50% від початкових розмірів) у 40 (44,4%) хворих. Частковий ефект (зменшення вузлів від 20% до 50%) відзначали у 24 жінок, що становило 26,7%. І у решти 26 (28,9%) хворих ефект був відсутній згідно з результатами УЗД, хоча суб'єктивно жінки відзначали покращання стану за рахунок зменшення кровотрати під час менструації і збільшення рівня гемоглобіну. Росту вузлів у пацієнток під час лікування і після нього не спостерігали.

Ультразвукові критерії змін ендометрія у результаті використання міфепристону, а саме – потовщення і неоднорідність останнього та наявність ехо-негативних включень, потребували проведення пайпель-біопсії у 16 (17,8%) хворих. При гістологічному дослідженні виявляли розширені кістозно деформовані залози, що не є ознакою гіперплазії.

Подальше спостереження за хворими протягом 6–12 міс встановило, що додатково необхідність в оперативному ліванні виникла у 4 хворих у зв'язку з посиленням больового синдрому, відновленням аномальних маткових кровотеч і ростом МВ. Усім пацієнткам проведено КМ, позаяк дозволяло умови.

З 54 жінок, які планували вагітність, остання настала у 37 хворих, що становило 68,5%. Серед вагітностей, які настали, заварло 2 (5,4%), ще у 3 (8,1%) випадках сталися мимовільні викидні у ранніх термінах. Пологи відбулися у 32 (86,5%) жінок. Серед них у 18 (56,3%) – шляхом кесарева розтину і у 14 (43,8%) – через природні пологові шляхи.

Отже, даними дослідженнями встановлено ще один зі шляхів покращання результатів лікування ЛМ у жінок репродуктивного віку, особливо за умов нереалізованої репродуктивної функції. Проведення генетичних досліджень, а саме – визначення поліморфізмів генів рецепторів естрогенів та прогестерону, дозволяє обґрунтовано підійти до підбору медикаментозної терапії, що сприяє максимальному змен-

шенню розмірів вузлів. Це, у свою чергу, дозволяє у більшості випадків за необхідності виконати консервативну міомектомію і зберегти матку.

Найкращі результати гормональної терапії, а саме – зменшення розмірів МВ та покращання самопочуття, відзначали за наявності МВ до 40 мм, розміщених інтрамурально. Це дозволяє рекомендувати використання міфепристону з метою зменшення розмірів матки і деформації її порожнини у жінок з множинними вузлами, коли немає можливості провести органозберігальне хірургічне лікування з технічних причин.

Також слід зазначити ефективність лікування міфепристоном щодо тривалого ефекту і відсутності росту вузлів через 6 міс терапії за умови попереднього ретельного обстеження, проведення протизапальної терапії (за необхідності) і урахування генетичного статусу.

ВИСНОВКИ

Медикаментозне лікування лейоміоми матки можливе, і його ефективність залежить від урахування генетичного статусу пацієнтки.

Найбільш ефективним є призначення міфепристону за наявності міоматозних вузлів (МВ) до 40 мм, у тому числі множинних, коли операція пов'язана з високим ризиком.

У разі наявності великих МВ (більше 50 мм) гормональна терапія менш ефективна і може застосовуватися для передопераційної підготовки.

Такий підхід дозволяє контролювати симптоми захворювання і зменшити розміри вузлів у 72,2% пацієнток та сприяє настанню вагітності у 68,5% випадків.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Корнацька Алла Григорівна – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (050) 923-80-77. *E-mail: alla.kornatska@gmail.com*
orcid.org/0000-0001-6638-6426

Флаксемберг Майя Аркадіївна – Хмельницький обласний перинатальний центр, 29000, м. Хмельницький, вул. Пілотська, 1; тел.: (038) 265-76-81. *E-mail: flakseberg.maja@gmail.com*
orcid.org/0000-0002-7419-0180

Борисюк Олег Юрійович – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-38-61. *E-mail: olbory63@gmail.com*
orcid.org/0000-0002-0324-4866

Чубей Галина Валеріївна – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-38-61. *E-mail: chubey.galina@gmail.com*
orcid.org/0000-0001-5425-6739

Росоха Зоя Іванівна – Державний заклад «Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України», 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (044) 223-19-54. *E-mail: zoiroh071@gmail.com*

Informations about authors

Kornatska Alla H. – State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academic O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», 04050, Kyiv, str. Platona Mayborody, 8; tel.: (050) 923-80-77. *E-mail: alla.kornatska@gmail.com*
orcid.org/0000-0001-6638-6426

Flakseberh Maia A. – Khmelnytskyi Regional Perinatal Center, 29000, Khmelnytskyi str. Pilotskaia, 1; tel.: (038) 265-76-81. *E-mail: flakseberg.maja@gmail.com*
orcid.org/0000-0002-7419-0180

Borysiuk Oleh Yu. – State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academic O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», 04050, Kyiv, str. Platona Mayborody, 8; tel.: (044) 483-38-61. *E-mail: olbory63@gmail.com*
orcid.org/0000-0002-0324-4866

Chubey Galyna V. – State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academic O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», 04050, Kyiv, str. Platona Mayborody, 8; tel.: (044) 483-38-61. *E-mail: chubey.galina@gmail.com*
orcid.org/0000-0001-5425-6739

Rossokha Zoia I. – State Institution «Reference-centre for Molecular Diagnostic of Public Health Ministry of Ukraine», 04112, Kyiv, str. Dorohozhytska, 9; tel.: (044) 223-19-54. *E-mail: zoiroh071@gmail.com*

Сведения об авторах

Корнацкая Алла Григорьевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (050) 923-80-77. *E-mail: alla.kornatska@gmail.com*
orcid.org/0000-0001-6638-6426

Флаксемберг Майя Аркадьевна – Хмельницкий областной перинатальный центр, 29000, г. Хмельницкий, ул. Пилотская, 1; тел.: (038) 265-76-81. *E-mail: flakseberg.maja@gmail.com*
orcid.org/0000-0002-7419-0180

Борисюк Олег Юрьевич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-38-61. *E-mail: olbory63@gmail.com*
orcid.org/0000-0002-0324-4866

Чубей Галина Валерьевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-38-61. *E-mail: chubey.galina@gmail.com*
orcid.org/0000-0001-5425-6739

Росоха Зоя Ивановна – Государственное учреждение «Референс-центр по молекулярной диагностике Министерства здравоохранения Украины», 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 223-19-54. *E-mail: zoiroh071@gmail.com*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Abramova S, Mironova I, Kurganova O, Bogomolova T, Karimova A. Clinical-epidemiological aspects of uterine fibroid (literature review). Bulletin of Science and Practice. 2018; 4(4):69-74. [in Russian]
- Albalawi IA, Mir R, Abu-Duhier FM. Utility of amplification-refractory mutation system for the detection clinically significant estrogen and progesterone receptors gene variations in breast cancer patients in Saudi Arabia. IAJPS. 2019;6(2):4734-47. DOI:10.5281/ZENODO.2582886
- Anousha N, Hossein-Nezhad A, Birami-jamal F, Rahmani A, Maghbooli Z, Agha-babaei E, et al. Association study of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with spontaneous abortion: Is this a possible reason for unexplained spontaneous abortion? Biomed Res Int. 2013;2013:256470. DOI:10.1155/2013/256470
- Avramenko NV, Barkovskiy DYe, Kabachenko OV, Letsyn DV. Modern views of the reproductionist on etiopathogenesis and treatment of uterine leiomyomas. Zaporizhzhia Medical Journal. 2017;19;3(102):381-6 [in Ukrainian]
- Donnez J, Vázquez F., Tomaszewski J., Nouri K., Bouchard P., Fauser B.C., Barlow D.H., Palacios S., Donnez O., Bestel E. et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. Fertil. Steril. 2014b; 101: 1565-73.
- Flaksemberh MA. Clinical and paraclinical aspects of uterine fibroids complicated by infertility. Family medicine. 2020;1-2(87-88):142-5 [in Ukrainian].
- Kornatska AH, Raksha II, Kolesnychenko IS, Chubei GV. Modern views on the etiology, pathogenesis and treatment of uterine leiomyomas in women of reproductive age (review of literature). Health of Women. 2015;1(97):10-13 [in Ukrainian]
- Palychuk OV, Polishchuk LZ, Rossokha ZI, Chekhun VF. Clinical significance of estrogen receptor gene ERS1 snp in cancer patients from families with oncological pathology in pedigrees. Oncology. 2016;4(18):316-24.
- Tskhay VB, Grigoryan ES, Kostareva OV, Badmaeva SZ. Uterine fibroids and infertility: etiology, pathogenesis and modern treatment principles (literature review). Siberian Medical Review. 2019;4:25-33. DOI: 10.20333/2500136-2019-4-25-33 [in Russian]
- Zimmermann A., Bernuit D., Gerlinger C., Schaefer M., Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. BMC Womens Health. 2012; 12:6.

Стаття надійшла до редакції 29.04.2021

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

- це перша публікація
- стаття не передавалася для публікації в інші редакції
- оформлення виконано відповідно до вимог щодо оформлення наукових статей нашого видання.

Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідповідності поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

Стаття подається до редакції українською та англійською мовами як файл у форматі Microsoft Word .docx, доданий до електронного листа. Стаття англійською мовою публікується без перекладу на українську мову. Рукопис має бути набраний у Microsoft Word, формат листа A4, шрифт Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал 1,5.

Стаття повинна супроводжуватися листом-заявою у довільній формі з підписами автора/авторів.

Стаття складається з наступних елементів: титул, основний текст, резюме українською, російською, англійською мовами з ключовими словами, список літератури, відомості про автора/авторів.

Титул

- УДК (Універсальна десятична класифікація)
- ПІБ автора
- Назва статті

- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйнятті скорочення,
- у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовується неперекладний сленг.
- Місце роботи автора/авторів.

Основний текст

- Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
- У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Абревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
- Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
- У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

Додатки до основного тексту

До статті повинні бути додані всі використовані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури.

Ілюстрації мають бути подані у формі фотографії, слайду, рентгенограми, електронного файлу та підготовлені на високому якісному рівні.

- Ілюстрації мають відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести у підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на окремому аркуші у кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Оригінальні ілюстрації слід передавати в окремому конверті із зазначенням назви статті та ПІБ автора.
- У статті слід зазначити місце, де, на думку автора, бажано було б помістити ілюстрацію.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

Таблиці повинні мати заголовки і порядковий номер. На всі таблиці повинні бути посилання в основному тексті. Їх слід пронумерувати послідовно у тому порядку, в якому вони зустрічаються в основному тексті.

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.

- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.
- Автори повинні переконатися, що дані у таблицях відповідають тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.
- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розраховувати.
- Назви стовпців і рядків повинні відповідати їхньому змісту, текст подається без скорочень.
- Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

Резюме

До статті додаються резюме українською, російською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті (малими літерами, починаючи із великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організації (повні, без абревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки і таблиці у резюме недопустимі.

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріали та методи, результати, заключення та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

Список літератури

- Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. **Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться у перекладі англійською.**
- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Банкуверський) англійською мовою.
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У списку літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації, на текст з онлайн-ного ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.
- Посилання на прийняті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи», автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

У списку літератури має бути не менше 7 посилань. Автори несуть відповідальність за точність посилань.

Відомості про авторів

Відомості про авторів наводяться у кінці рукопису і містять інформацію про авторів українською, російською та англійською мовами:

- Прізвища, імена, по-батькові (повністю).
- Науковий ступінь, вчене звання, посада в установі/установах (якщо автор працює у декількох організаціях, зазначаються дані за всіма організаціями).
- Робоча адреса з поштовим індексом, службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>).

Скорочення не допускаються.

На останній сторінці статті повинні бути підписи авторів та зазначено внесок кожного автора у підготовку рукопису.

Стаття, схвалена редакційною колегією, може бути опублікована у термін до трьох місяців, включаючи період рецензування.

Контакти:

Електронна адреса alexandra@professional-event.com

Адреса для листування: 03039, м. Київ, а/с № 4, Видавничий Дім «Професіонал-Івент». <http://repro-health.com.ua/>

Тел.: (044) 257-27-27