

ЗМІСТ 4 (49)/2021

ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

Сучасні аспекти етіології та патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія В.О. Бенюк, В.М. Гончаренко, Ю.В. Кравченко, О.В. Каленська, Нікі Абеди Астанег.....	7
---	---

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Особливості менеджменту анемії у вагітних, які перехворіли на COVID-19 С.І. Жук, Т.В. Лобастова, О.А. Таран.....	19
---	----

Клінічний випадок розродження вагітної з Vasa previa на фоні Placenta previa/accreta О.В. Голяновський, О.О. Дядик, В.І. Ошовський, Н.Є. Гейнц, В.В. Мехедко, О.Ю. Качур.....	23
--	----

Труднощі терапії аеробного вагініту і шляхи їхнього подолання І.В. Кузнєцова.....	30
--	----

Стан автономної нервової регуляції плода у жінок з синдромом «короткої шийки» І.В. Лахно, С.В. Коровай.....	36
--	----

Інтеграція послуг з акушерства і гінекології на рівень первинної медичної допомоги в Україні Н.Я. Жилка, Г.О. Слабкий, О.С. Щербінська....	40
---	----

ЗАРУБІЖНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Лікування за допомогою інтравагінального гелю з діоксидом кремнію, селенітом і лимонною кислотою з метою сприяння регресії ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL, покращенню статусу щодо p16/Ki67 і кліренсу ВПЛ з високим ризиком у матеріалі з шийки матки A. Mueller, M. Sailer, P.A. Regidor.....	48
---	----

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Correction of urodynamic disorders in women with genitourinary syndrome using a fractional CO ₂ -laser V.O. Beniuk, V.M. Goncharenko, M.S. Puchko, A.A. Momot, T.V. Kovaliuk, V.O. Polovynka	58
---	----

Порівняльний аналіз сучасних підходів до корекції гіперпролактинемії у дівчат-підлітків із порушеннями менструальної функції О.В. Горбунова, І.О. Юрченко	63
--	----

АКУШЕРСТВО

Особливості системного і місцевого імунітету у вагітних із урогенітальними інфекціями в анамнезі О.І. Кротік	70
---	----

Перебіг вагітності і розродження у жінок з рубцем на матці після міомектомії із застосуванням ендоскопічних технологій М.Л. Кузьоменська, С.Л. Чирва	76
---	----

ГІНЕКОЛОГІЯ

Комбіновані препарати у локальній терапії інфекційних вульвовагінітів – пріоритетний напрямок сьогодення В.Й. Мамчур, С.М. Дронов	83
--	----

Віддалені наслідки оперативного лікування апоплексії яєчника О.М. Ішак	93
---	----

Особливості мікробіоценозу статевих шляхів та імунологічного гомеостазу у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки А.Г. Корнацька, О.В. Трохимович, Г.В. Чубей, М.А. Флаксемберг, Л.В. Стамболі	99
--	----

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ.....	106
--	-----

TABLE OF CONTENTS 4 (49)/2021

DISTANCE LEARNING

Modern aspects of the etiology and pathogenesis of hyperplastic endometrial processes

V.O. Benyuk, V.M. Goncharenko,
Yu.V. Kravchenko, O.V. Kalenska, Niki Abedi
Astanev.....7

TOPICAL ISSUES

Features of management of anemia in pregnant women who have recovered from COVID-19

S.I. Zhuk, T.V. Lobastova, O.A. Taran..... 19

Clinical case of delivery of a pregnant woman with Vasa previa on the background of Placenta previa/accreta

O.V. Golyanovskiy, O.A. Dyadyk,
V.I. Oshovskyy, N.E. Geint,
V.V. Mekhedko, O.Yu.Kachur 23

Difficulties in therapy of aerobic vaginitis and ways to overcome them

I.V. Kuznetsova 30

The status of fetal autonomic nervous regulation in women with «short cervix» syndrome

I.V. Lakhno, S.V. Korovai 36

Integration of obstetrics and gynecology services into primary health care

N. Ya. Zhilka, G.O. Slabky,
O.S. Shcherbinska 40

FOREIGN STUDIES

Treatment with an intravaginal gel containing siliceous dioxide, selenite, and citric acid to promote regression of ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL, p16/Ki67 status and improve clearance of hr-HPV in cervical specimens

A. Mueller, M. Sailer, P. A. Regidor 48

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Correction of urodynamic disorders in women with genitourinary syndrome using a fractional CO₂-laser

V.O. Beniuk, V.M. Goncharenko, M.S. Puchko,
A.A. Momot, T.V. Kovaliuk, V.O. Polovynka 58

Comparative analysis of modern approaches to the correction of hyperprolactinemia in adolescent girls with menstrual dysfunction

O.V. Gorbunova, I.O. Yurchenko 63

OBSTETRICS

Features of systemic and local immunity in pregnant women with a history of sexually transmitted infections

E.I. Krotik 70

The course of pregnancy and childbirth in women with a scar on the uterus after myomectomy using endoscopic technologies

M.L. Kuzomenska, S.L. Chyrva 76

GYNECOLOGY

Combined drugs in local therapy of infectious vulvovaginitis are a priority area of today

V.I. Mamchur, S.M. Dronov..... 83

Long-term consequences of surgical treatment of ovarian apoplexy

O.M. Ishak 93

Peculiarities of genital tract microbiocenosis and immunological homeostasis in reproductive-age women with uterine leiomyoma

A.H. Kornatska, O.V. Trokhymovych,
G.V. Chubei, M.A. Flaksemberh,
L.V. Stamboli 99

Сучасні аспекти етіології та патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія

В.О. Бенюк¹, В.М. Гончаренко^{1,2}, Ю.В. Кравченко^{1,2}, О.В. Каленська², Нікі Абеді Астанег¹

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

²Клінічна лікарня «Феофанія», м. Київ

У статті наведено сучасні підходи до питань етіології, класифікації та патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. Гіперпластичні процеси ендометрія є актуальною медико-соціальною проблемою, яка зумовлена особливостями клінічної маніфестації захворювання (маткові кровотечі), зниженням репродуктивного потенціалу, високою частотою рецидивів, обмеженням можливостей консервативного лікування даної патології у жінок пре- та постменопаузального віку, у зв'язку із супутніми екстрагенітальними захворюваннями та високим ризиком малігнізації. На підставі нових критеріїв патоморфологічної діагностики, проводячи паралелі з накопиченим досвідом та клінічними даними, створено імуногістохімічний профіль для кожного гістотипу гіперпластичного процесу ендометрія, визначено певні діагностичні детермінанти. А саме – проста та комплексна гіперплазія ендометрія без атипії характеризуються порушенням балансу між процесами проліферації та апоптозу, що проявляється помірною активацією внутрішньотканинної APUD-системи, відсутністю активації експресії проапоптичного білка p53, збільшенням рівня антиапоптичного білка Bcl-2. Атипові форми гіперплазії ендометрія (проста та комплексна) характеризуються експресією в епітеліальному компоненті проапоптичного білка p53, збільшенням рівня антиапоптичного білка Bcl-2 у 2–2,5 рази, вираженою активацією внутрішньотканинної APUD-системи.

Ключові слова: проста гіперплазія ендометрія, комплексна гіперплазія ендометрія, апоптоз, внутрішньотканинна APUD-система, імуногістохімічний профіль ендометрія.

Modern aspects of the etiology and pathogenesis of hyperplastic endometrial processes

V.O. Benyuk, V.M. Goncharenko, Yu.V. Kravchenko, O.V. Kalenska, Niki Abedi Astaneg

The article presents modern approaches to the etiology, classification and pathogenesis of endometrial hyperplastic processes. Hyperplastic processes of the endometrium, representing an urgent medical and social problem, which is due to the peculiarities of the clinical manifestation of the disease (uterine bleeding), reduced reproductive potential, high recurrence rate, limited conservative treatment of this pathology in pre- and postmenopausal women, due to concomitant extragenital diseases and a high risk of malignancy.

On the basis of new criteria of pathomorphological diagnostics, drawing parallels with the accumulated experience and clinical data, the immunohistochemical profile for each histotype of hyperplastic process of endometrium is created, certain diagnostic determinants are defined. Namely, simple and complex endometrial hyperplasia without atypia are characterized by imbalance between proliferation and apoptosis, manifested in moderate activation of the intratissue APUD system, lack of activation of proapoptotic protein p53, increased levels of antiapoptotic protein 2. Atypical forms of endometrial hyperplasia (simple and complex) are characterized by expression in the epithelial component of the proapoptotic protein p53, an increase in the level of antiapoptotic protein Bcl-2 in 2–2.5 times, expressed by activation of the intratissue APUD system.

Keywords: simple endometrial hyperplasia, complex endometrial hyperplasia, apoptosis, intratissue APUD system, immunohistochemical profile of endometrium.

Современные аспекты этиологии и патогенеза гиперпластических процессов эндометрия

В.О. Бенюк, В.М. Гончаренко, Ю.В. Кравченко, О.В. Каленская, Ники Абеді Астанег

В статье представлены современные подходы к вопросам этиологии, классификации и патогенеза гиперпластических процессов эндометрия. Гиперпластические процессы эндометрия являются актуальной медико-социальной проблемой, которая обусловлена особенностями клинической манифестации заболевания (маточные кровотечения), снижением репродуктивного потенциала, высокой частотой рецидивов, ограничением возможностей консервативного лечения данной патологии у женщин пре- и постменопаузального возраста, в связи с сопутствующими экстрагенитальными заболеваниями и высоким риском малигнизации.

На основе новых критериев патоморфологической диагностики, проводя параллели с накопленным опытом и клиническими данными, создан иммуногистохимический профиль для каждого гистотипа гиперпластического процесса эндометрия, определены диагностические детерминанты. А именно – простая и комплексная гиперплазия эндометрия без атипии характеризуются нарушением баланса между процессами пролиферации и апоптоза, что проявляется умеренной активацией внутритканевой APUD-системы, отсутствием активации экспрессии проапоптичного белка p53, увеличением уровня антиапоптичного белка Bcl-2. Атипичные формы гиперплазии эндометрия (простая и комплексная) характеризуются экспрессией в эпителиальном компоненте проапоптичного белка p53, увеличением уровня антиапоптичного белка Bcl-2 в 2–2,5 раза, выраженной активацией внутритканевой APUD-системы.

Ключевые слова: простая гиперплазия эндометрия, комплексная гиперплазия эндометрия, апоптоз, внутритканевая APUD-система, иммуногистохимический профиль эндометрия.

В останні десятиліття встановлена тенденція до зростання частоти гіперпроліферативних захворювань і пухлин органів репродуктивної системи [11, 15, 18, 28, 36, 40, 46]. Серед них провідне місце посідають гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ), що представляють актуальну медико-соціальну проблему, яка зумовлена особливостями клінічної маніфестації захворювання (маткові кровотечі), зниженням репродуктивного потенціалу, високою частотою рецидивів, обмеженням можливостей консервативного лікування даної патології у жінок пре- та постменопаузального віку, у зв'язку із супутніми екстрагенітальними захворюваннями та високим ризиком малігнізації [12, 14, 23, 26].

Так, за даними вітчизняних і зарубіжних авторів, ГПЕ посідають одне з провідних місць у структурі гінекологічної патології – від 14% до 63%. Найвища частота захворювання припадає на репродуктивний і пременопаузальний періоди (до 85% випадків). Актуальність даної проблеми також зумовлена високою частотою поєднання патології ендометрія з лейоміомою матки та аденоміозом, що, за даними літератури, становить 45–61% випадків. Ця патологія є частою причиною госпіталізації жінок у гінекологічний стаціонар, що призводить до тимчасової непрацездатності жінок, зниження якості життя у найбільш активний період – 30–50 років [12, 26].

Слід відзначити, що приводом звертання до гінеколога жінок усіх вікових груп залишаються аномальні маткові кровотечі (АМК), причиною яких найбільш часто є ГПЕ – 26–47% [12, 15].

За даними вітчизняних та зарубіжних авторів, частота рецидиву ГПЕ становить від 25,9% до 78% [5, 15, 22, 23, 36, 41, 43].

Незважаючи на проведену гормональну терапію протягом шести і більше місяців, частота рецидивування у пременопаузі становить 24,5%, а у постменопаузі – 17,0% [1, 18, 45]. А у випадках, коли гормональна терапія не проводилася, рецидив захворювання протягом шести місяців спостерігається у 95,6% пацієток, причому у 2,1% випадків діагностують прогресування залозистої гіперплазії в атипову. Висока частота рецидивів призводить до повторних, іноді – багаторазових, хірургічних втручань, що також зумовлює актуальність даної проблеми [3, 6, 15].

Треба зазначити, що патологічні стани ендометрія у жінок репродуктивного віку є частою причиною порушення фертильності. В основі патогенезу безплідності при матковій формі лежить порушення процесу імплантації ембріона на стадії бластоцисти, що пов'язане з недостатньою секреторною трансформацією ендометрія. Причиною цього може бути порушення рецептивності та чутливості ендометрія до прогестерону на тлі підвищення його чутливості до естрогенів. За даними літератури, частота ГПЕ у жінок з безпліддям коливається від 3 до 21% [1, 5, 18]. Слід зазначити, що серед жінок з ендокринною формою безпліддя в особливу групу ризику щодо розвитку ГПЕ входять хворі зі СПКЯ, при якому спостерігається не тільки хронічна ановуляція, але

і гіперандрогенія, що поєднується з інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією [20, 21].

Викликає занепокоєння прогресуюче зростання частоти гіперплазії і раку ендометрія за останнє десятиліття у багатьох країнах світу, у тому числі і в Україні. Так, рак ендометрія посідає третє місце серед злоякісних пухлин у жінок і, згідно з довгостроковим прогнозом ВООЗ, вже через декілька років у структурі жіночої онкологічної захворюваності буде на першому місці у більшості розвинених країн. Це вимагає пошуку методів ранньої діагностики і профілактики злоякісних процесів на етапі доброякісних передракових змін [1, 23, 24]. Своєчасна діагностика і лікування доброякісних ГПЕ має важливе значення у профілактиці раку ендометрія.

Однією з важливих проблем сучасної гінекології є питання термінології та класифікації гіперпластичних процесів ендометрія. Розроблення та втілення класифікації ГПЕ були актуальною проблемою багатьох поколінь клініцистів та патологів. Використовуючи нові критерії патоморфологічної діагностики, проводячи паралелі з накопиченим досвідом та клінічними даними, робились спроби систематизації та формування єдиного погляду на дану патологію ендометрія. Слід зазначити, що створення класифікації та систематизація термінології будь-якого патологічного процесу, у тому числі і у випадку ГПЕ, є шляхом до подальшого розроблення патоморфологічно та клінічно обґрунтованого алгоритму ведення хворих з урахуванням морфологічних та клінічних особливостей нозології та онкопрофілактики.

Так, за даними гістологічної класифікації ВООЗ від 1984 року, гіперплазія ендометрія розподіляється на три основні типи:

- 1) Залозиста, залозисто-кістозна гіперплазія (вогнищева або дифузна).
- 2) Залозисті поліпи, що виходять із базального або функціонального шару ендометрія; фіброзні поліпи, що ростуть з-під епітеліального шару і покриті ендометрієм.
- 3) Атипова гіперплазія або аденоматоз вогнищевий і/або дифузний, що включає атипову гіперплазію у поліпі.

Розглядаючи еволюцію поглядів на проблему ГПЕ, представляє інтерес трактування патологічних станів ендометрія за Я.В. Бохманом (1989).

Фонові процеси:

- Ендометріальні гіперплазії: залозиста дифузна, залозиста вогнищева, залозисто-кістозна.
- Ендометріальні поліпи: залозисті, залозисто-фіброзні, залозисто-кістозні, ангіоматозні, фіброзні з вогнищевим аденоматозом.
- Передрак ендометрія – атипова гіперплазія (аденоматоз), поліпи аденоматозні з вогнищевим аденоматозом.
- Рак ендометрія.

Поєднані доброякісні гіперпластичні процеси матки:

- гіперплазія ендометрія і міома;
- ендометріоз і гіперплазія ендометрія;
- ендометріоз, гіперплазія ендометрія і міома;

Варіанти сучасної класифікації гіперплазії ендометрія

Класифікація ВООЗ ,2002 [Kurman R J., Norris H.J., 1986]	Ein-group класифікація [Mutter GL, 2000]
Проста гіперплазія ендометрія без атипії (ПГЕБА)	Гіперплазія ендометрія
Комплексна гіперплазія ендометрія без атипії (КГЕБА)	
Проста гіперплазія ендометрія з атипією (ПГЕЗА)	Ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія
Комплексна гіперплазія ендометрія з атипією (КГЕЗА)	

- поліпи ендометрія і міома.

Свій погляд на класифікацію ГПЕ запропонували Г.М. Савельєва і В.Н. Серов (1980), які вважали, що класифікація повинна урахувати не тільки морфологічні критерії, але й клінічні особливості [3, 6]. Була запропонована клініко-морфологічна класифікація передраку ендометрія, яка включала наступні форми:

1. Атипова гіперплазія ендометрія (вогнищевий і дифузний аденоматоз).
2. Аденоматозні поліпи.
3. Залозиста гіперплазія ендометрія у комбінації з нейрообмінним синдромом.
4. Рецидивна гіперплазія ендометрія, особливо в період менопаузи й постменопаузи.
5. Атрофія ендометрія, яка супроводжується кровотечами у постменопаузі.

З історичної точки зору, заслуговує на увагу цитологічна класифікація передраку й раку ендометрія, яка була створена та запропонована Ю.Г. Пучковим (1985). Згідно з нею визначають такі форми:

1. Залозиста гіперплазія
2. Атипова залозиста гіперплазія
3. Рак ендометрія.

Згідно з класифікацією МКХ-10, яка також застосовується клініцистами, визначають наявність таких нозологічних форм:

N84.0 – Поліп ендометрія.

N85.0 – Залозиста гіперплазія ендометрія (кістозна, залозисто-кістозна, поліпоїдна).

N85.1 – Аденоматозна гіперплазія ендометрія, гіперплазія ендометрія атипова (аденоматозна).

Сьогодні у клінічній практиці широко застосовується класифікація ГПЕ, розроблена комітетом Міжнародного товариства гінекологів-патологів та затверджена ВООЗ у 1994 році, яка визначає наявність таких патоморфологічних форм гіперпроліферативних процесів ендометрія:

- проста неатипова гіперплазія ендометрія;
- комплексна неатипова гіперплазія ендометрія;
- проста атипова гіперплазія ендометрія;
- комплексна атипова гіперплазія ендометрія;
- аденокарцинома.

Основним діагностичним критерієм даної класифікації є наявність клітинної атипії, як на фоні простої, так і на фоні комплексної гіперплазії ендометрія. Обидві класифікації, які сьогодні застосовуються клініцистами і патоморфологами, доповнюють одна одну патогенетично зумовленими особливостями [18, 20, 33, 45].

Так, відповідно до класифікації ВООЗ від 1994 року, комплексна неатипова гіперплазія ендометрія за класифікацією ВООЗ 1975 року відповідає поняттю «аденоматоз». Що важливо: у визначенні поняття «атипія» не зазначається. Але паралелі зі старою класифікацією іноді клініцистами розцінюються як пограничний стан ендометрія, і, як наслідок, це призводить до необґрунтованої радикалізації оперативного лікування.

Представляють інтерес результати дослідження, які продемонстрували, що проста та комплексна гіперплазія ендометрія без атипії є результатом абсолютної або відносної гіперестрогенії, у той час як типові форми є гормонально нечутливими, мутаційно зумовленими проліферативними процесами ендометрія.

Даний підхід дав змогу авторам запропонувати новий патоморфологічний термін – «ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія» (англ. Endometrial Intraepithelial Neoplasia, EIN) та нову класифікацію, яка визначає ендометріальну гіперплазію (англ. Endometrial Hyperplasia), куди входять неатипові форми гіперплазії ендометрія (комплексна та проста гіперплазія ендометрія без атипії – КГЕБА та ПГЕБА), та ендометріальну інтраепітеліальну неоплазію, яка включає атипові форми гіперплазії ендометрія (комплексна та проста гіперплазія ендометрія з атипією – КГЕЗА та ПГЕЗА) (табл. 1).

Отже, застосування даного підходу визначається уніфікуванням патоморфологічних критеріїв діагностики ГПЕ і, як наслідок, патогенетично зумовленою тактикою лікування хворих з даною патологією [2, 7, 14, 25, 48].

Не втрачає своєї актуальності і питання патогенезу ГПЕ.

Згідно із загальноновизнаною точкою зору, провідне значення у генезі ГПЕ відводиться впливу підвищеної концентрації естрогенів [14, 15, 23, 31, 49]. Патогенетична роль гіперестрогенії переконливо доведена експериментальними дослідженнями, коли на тлі тривалого уведення екзогенних естрогенів піддослідним тваринам розвинулася гіперплазія ендометрія, у тому числі з ознаками атипії [22, 34, 40].

Естрогени зумовлюють процеси проліферації ендометрія, у той час як під впливом прогестерону відбувається секреторна трансформація проліферативного ендометрія, що забезпечує рівновагу процесів проліферації та апоптозу при фізіологічному менструальному циклі. Відносний або абсолютний дефіцит прогестерону може бути причиною роз-

витку гіперпроліферативних процесів ендометрія. Формування ГПЕ відбувається в умовах стійкої гіперестрогенії на тлі зниженого продукування прогестерону [18, 34].

Існує ціла низка причин, що зумовлюють гіперестрогенію:

- дисфункція яєчників (персистенція фолікула, атрезія фолікула);
- фолікулярні кісти;
- стромальна гіперплазія;
- пухлини текаклітин;
- порушення функції гіпофіза;
- некоректне застосування естрогенів;
- зміни у метаболізмі гормонів (ожиріння, цироз печінки, гіпотиреоз);
- гіперплазія кіркового шару надниркових залоз [14, 41, 50].

Однією з важливих ланок розвитку ГПЕ є метаболічна форма гіперестрогенії, яка рідко має самостійне значення, а частіше виступає як додатковий фактор, що погіршує перебіг та прогноз захворювання. Ожиріння є джерелом ендogenous утворення естрогену у результаті периферійної ароматизації андростендіолу, що призводить до збільшення «естрогенового пулу» в організмі та ініціації розвитку гіперпластичних процесів у тканинах-мішенях, особливо в ендометрії. Комплекс ендокринно-обмінних порушень, властивих ожирінню, зберігаючись некомпенсованим і після лікування ГПЕ, створює передумови для розвитку рецидивів захворювання [22].

Важливим фактом у патогенезі ГПЕ може бути недостатність функції щитоподібної залози, що супроводжується порушенням фізіологічної секреції тиреоїдних гормонів, які є модулятором дії естрогенів на клітинному рівні.

У генезі ГПЕ важлива роль відводиться патології гепатобіліарного комплексу, яка може зумовлювати хронічну гіперестрогенію внаслідок уповільненої утилізації естрогену у печінці. Хронічні холециститу, гепатити, дискінезію жовчних шляхів виявляють у третини хворих з гіперплазією ендометрія [13, 30].

За даними літератури, суттєва роль у розвитку відносної гіперестрогенії відводиться зменшенню вмісту стероїдзв'язувального глобуліну (СЗГ). Синтез останнього регулюється рівнем естрадіолу та відбувається у печінці, а андрогени пригнічують утворення СЗГ, що призводить до підвищення рівня біологічно активних естрогенів [20].

Ураховуючи зазначене вище, можна зробити висновок, що формування гіперпластичних процесів в ендометрії може бути зумовлено порушенням овуляції будь-якої етіології. Це призводить до розвитку абсолютної або відносної гіперестрогенії на тлі відсутності або недостатнього антипроліферативного впливу прогестерону [42, 43].

Беручи до уваги той факт, що вплив стероїдних гормонів на ендометрій здійснюється через специфічні рецепторні системи, однією з провідних ланок виникнення ГПЕ є порушення рецептивності ендометрія.

За сучасними уявленнями, вплив гормонів на клітини здійснюється за допомогою зв'язування зі специфічними рецепторами клітинної поверхні і цитоплазми, наступним етапом є взаємодія гормон-рецепторного комплексу з ядерними акцепторами, які забезпечують відповідь клітини на гормональний сигнал. Кількість рецепторів у тканинах-мішенях визначається концентрацією відповідного гормону [22, 24].

За даними низки авторів, вміст стероїдних рецепторів в ендометрії змінюється протягом менструального циклу: одні стверджують про їхню максимальну концентрацію у ранню проліферативну фазу, інші – про пік рівня експресії у період овуляції, треті – про максимальний приріст у середній стадії фази секреції [24, 29, 30].

Рецепторний фенотип ендометрія при різних формах ГПЕ, за даними літератури, коливається у широких межах [13].

Так, за даними низки авторів, при простій гіперплазії ендометрія може спостерігатися як відсутність естрогенових рецепторів і/або прогестеронових рецепторів, так і їхня надмірна кількість. Інші автори зазначають, що у хворих із залозистою гіперплазією ендометрія, що розвинулась на тлі гіперестрогенії, число рецепторів вірогідно нижче порівняно із проліферативною і секреторною фазами. Разом з тим, при вивченні цитоплазматичних рецепторів естрадіолу і прогестерону у цитозолі ендометрія у пацієнток із ГПЕ виявлено зворотне співвідношення рівнів рецепторів стероїдних гормонів, тобто відносна перевага рецепції до прогестерону [29].

Під час вивчення стану рецептивності встановлено найменший рівень рецепторів естрадіолу і прогестерону при атипівій гіперплазії ендометрія. Зниження рівня рецепторів у гіперплазованому ендометрії можна розглядати як несприятливий прогностичний фактор, що відображає низьку ефективність потенційної гормональної терапії [30, 35, 37].

Під час аналізу даних досліджень рецепторного фенотипу при ГПЕ нового значення набуває концепція про два патогенетичних варіанти розвитку ГПЕ, яка була представлена і обґрунтована Я.В. Бохманом (1979).

Перший (гормонозалежний) патогенетичний варіант спостерігався у 60–70% випадків хворих з ГПЕ і характеризувався хронічною гіперестрогенією з порушенням жирового й вуглеводного обмінів.

Для другого – гормонезалежного, «автономного» – патогенетичного варіанта, що виявляють у 30–40% хворих з ГПЕ, ендокринні й обмінні порушення не відіграють істотної ролі у патогенезі захворювання, виражені нечітко або взагалі відсутні. Для даного контингенту хворих характерна комбінація фіброзу строми яєчників, на тлі якого діагностують поліпи, атипівую гіперплазію або рак [39].

Беручи до уваги можливість розподілення двох патогенетичних варіантів розвитку ГПЕ, представляють інтерес паралелі між впливом геномних порушень та розвитком даної патології. Так, за результатами досліджень вітчизняних авторів, вста-

новлено, що одним з важливих геномних порушень при раку ендометрія є мікросателітна нестабільність – наслідок інактивації генів системи репарації неспарених нуклеотидів, зокрема MSH2, MSH3, MSH6, MLH1, PMS2, EXO1. Це свідчить про високу вірогідність виникнення трансформівних мутацій в усьому геномі [31, 35].

Доведено, що кожна третя комплексна гіперплазія ендометрія у жінок, молодших за 40 років, є результатом мікросателітної нестабільності. Це є 100% вірогідністю розвитку інвазивної ендометріоїдної карциноми, на відміну від мікросателітно стабільних гіперплазій (MSS), які мають низький рівень прогресії і високий рівень регресії на фоні ендо- або екзогенної прогестеронової стимуляції [36, 39, 45].

Отже, розподілення ГПЕ на два патогенетичні варіанти з урахуванням генетичних порушень та можливим прогнозом розвитку раку ендометрія визначає індивідуалізацію у лікувальній тактиці та створює передумови для проведення профілактики раку ендометрія на новому високотехнологічному рівні.

За своїми рецептивними властивостями ендометрій є унікальним, оскільки має рецептори не тільки до статевих гормонів, а і до специфічних факторів росту (ФР).

Дослідженнями вітчизняних та закордонних авторів доведено, що ФР здатні стимулювати або пригнічувати поділ або диференціювання різних клітин ендометрія, забезпечуючи його циклічні перетворення відповідно до фаз циклу [8, 13, 21, 23].

Установлено, що з найбільш активних і експериментально вивчених ауто- і паракринних регуляторів можна виділити епідермальний (ЕФР) та трансформівний (ТФР) фактори росту, гомологічні за первинною структурою і взаємодіючі із загальним рецептором. Естрогени (естрадіол) є медіаторами ФР і чинять стимулювальний вплив на їхній синтез [8, 11].

Експериментально та клінічно доведено, що епідермальний ФР, зв'язуючись зі специфічними рецепторами, зумовлює синтез ДНК і мітотичну активність ендометріальних клітин, тобто їхню проліферацію.

Викликає інтерес роль судинно-ендотеліального фактора росту (СЕФР) у патогенезі ГПЕ, що сприяє утворенню судин, тобто стимулює неангіогенез в ендометрії. СЕФР продукується клітинами, які знаходяться у тісній близькості до ендотеліальних клітин. До сьогодні немає повної ясності щодо значення і ролі факторів росту (ТФР, ЕФР, СЕФР) у патогенезі гіперпластичних процесів ендометрія, тому дані літератури нерідко мають суперечливий характер [20, 44].

Важливою частиною визначення патогенетичних механізмів розвитку ГПЕ є дослідження динамічного балансу між процесами проліферації та апоптозу в ендометрії. Апоптоз є формою програмованого знищення клітини з характерними морфологічними і біохімічними ознаками, якому належить найважливіша роль у регуляції як фізіологічних, так і патологічних процесів [8, 14, 16].

Відомо, що апоптоз є фундаментальним біологічним явищем, яке разом з поділом (мітозом) визначає стан усіх тканин організму в умовах розвитку, росту, диференціювання при патологічних явищах і хворобах.

Проблема дослідження молекулярних механізмів запрограмованої загибелі клітини стала в останні роки однією з найважливіших і найактуальніших у біології і медицині [8].

Установлено, що апоптоз здійснюється і контролюється генетичними, імунними, гормональними й іншими механізмами. Проте початкові, пускові явища процесу залишаються мало вивченими. Також актуальність цієї проблеми визначається взаємозв'язком порушення регуляції процесу запрограмованої загибелі клітин з більшістю захворювань [8, 34]. Апоптоз може бути розділений на три фази: активація сигналу – індукція апоптозу, регуляція і виконання (ефекторна фаза), структурне клітинне пошкодження [8, 17, 34].

Активация сигналу. За сучасними поглядами, існує широка низка внутрішніх і зовнішніх факторів, здатних запустити процес апоптозу: гормони, цитокіни, пошкодження ДНК, виснаження ростових чинників, підвищена експресія генів пухлинних супресорів, чинники загибелі, що продукуються сусідніми клітинами, фармакологічні препарати і т.д. Чинники, які здатні пошкоджувати ДНК, такі, як опромінення, цитостатична або генотоксична дія, також можуть запускати апоптоз. ДНК-дефекти активують транскрипцію білка p53, який спричинює блокування клітинного циклу у фазах G1 і G2 до реплікації ДНК і мітозу, відповідно робить можливою репарацію пошкодженої ДНК і запобігає тим самим появі мутантних клітин. Якщо ж активність репараційних систем недостатня і пошкодження ДНК зберігаються, то p53 запускає апоптоз, стимулюючи транскрипцію деяких проапоптозних генів, включаючи Вах і Fas, що приводить до захисту організму від мутантних і здатних до злоякісної трансформації клітин [15, 47, 50].

Ефекторна фаза. Як встановили дослідження низки авторів, морфологічні зміни у апоптотичних клітинах є результатом розщеплювання білків цитоскелета і ядерної оболонки каспазами (цистеїновими протеазами) [4, 6, 7]. У клітині каспази синтезуються у формі латентних попередників – проферментів, так званих прокаспаз.

За функцією каспаз, яку вони виконують, їх можна розділити на дві основні групи: ініціаторні каспази (8, 9 і 10) та ефекторні каспази (3, 6 і 7). На етапі активації ініціаторних каспаз життя клітини ще можна зберегти. Існують регулятори, які блокують або, навпаки, посилюють руйнівну дію ініціаторних каспаз. До них належать антиапоптотичний білок Bcl-2 і проапоптотичний білок Вах. Після того, як каспази з першої групи активують ефекторні каспази, процес, запущений програмою смерті, стає незворотним [32].

Активация прокаспаз може відбуватися у відповідь на дію факторів (лігандів) через клітинні рецеп-

тори (зовнішній апоптичний шлях) або у відповідь на сигнали з самої клітини (внутрішній апоптичний шлях). По зовнішньому шляху активації спостерігається активація так званих рецепторів смерті, які представлені рецепторами на поверхні клітин і передають апоптичний сигнал після взаємодії з певними лігандами. Рецептори смерті належать до сімейства рецепторів фактора некрозу пухлини (TNFR), яке включає Fas / CD95-TNFR-1-рецептори [8, 33].

Внутрішній шлях активації апоптозу здійснюється утворенням у мітохондріальних мембранах мегаканалів, так званих велетенських пор. Унаслідок цього з мітохондрій виходять апоптичні чинники, які і запускають механізми, що призводять до апоптозу. Комплекс Bcl-2 взаємодіє з велетенською порою, і ця взаємодія є найважливішою ланкою регуляції проникності мітохондрії [25].

Структурні пошкодження. Апоптичні клітини характеризуються морфологічними і біохімічними пошкодженнями.

Якщо розглядати апоптоз з морфологічної точки зору, то даний процес проявляється загибеллю клітин. Це супроводжується появою «апоптичних тілець», які є фрагментами ядер і клітинних органел. Цілісність плазматичної мембрани апоптичних клітин не порушується, хоча відбувається її випинання за рахунок змін цитоскелета.

У ядрі спостерігається конденсація хроматину, витіснення його на периферію, саме ядро також конденсується і в подальшому розпадається на окремі фрагменти. Після завершення процесу апоптозу відбувається конденсація цитоплазми (зморщування) і формування апоптозних тілець [27].

Біохімічно характерною ознакою апоптозу слугує розщеплювання ядерної ДНК і формування нуклеосомальних фрагментів, кратних 200 парам нуклеотидів. Іншою біохімічною характеристикою апоптозу є перенесення фосфатидилсерину на зовнішню поверхню плазматичної мембрани. Це перенесення становить одну з головних мішеней для фагоцитозу і в подальшому визначає фагоцитоз [8,38].

У жінок у репродуктивному віці ендометрії матки регулярно піддається циклам, що складаються з трьох фаз: проліферації, секреції і менструації. Під час вивчення апоптозу у ендометрії в різні фази менструального циклу встановлено, що апоптичні тілця у залозистому епітелії спостерігаються ближче до кінця менструального циклу. Отже, авторами була продемонстрована важлива роль запрограмованої загибелі клітини у циклічній інволюції функціонального шару ендометрія [22].

Дослідженнями багатьох сучасних вчених підтверджено та доведено, що апоптоз підтримує клітинний гомеостаз протягом менструального циклу шляхом елімінації старіючих клітин з функціонального шару ендометрія матки під час пізньої секреторної і менструальної фаз циклу. Установлено, що у проліферативну фазу менструального циклу і аж до середини секреторної фазі ознак апоптозу в ендометрії не спостерігається. Активація апоптозу збільшується у середині лютеїнової фази, потім

відбувається поступове поширення процесу на усі клітинні компоненти функціонального шару з досягненням максимального рівня апоптозу за 2 дні до початку менструації [19]. Однією з важливих ланок у прискоренні апоптичних змін в ендометрії є ішемія, що виникає внаслідок спазму спіральних артерій перед початком кровотечі.

Максимальний рівень активації процесів апоптозу зберігається до 2-го дня фази менструації [8]. Апоптоз в епітеліальних клітинах ендометрія знаходиться під явним впливом статевих гормонів. Доведено, що активація апоптозу в ендометрії корелює зі змінами у концентрації естрадіолу і прогестерону у сироватці крові під час менструального циклу і концентрації клітинних рецепторів до естрогену і прогестерону [8, 24].

Відомо, що естрогени стимулюють проліферацію епітеліального і стромального компонентів ендометрія.

Апоптоз зумовлений зниженням рівнів естрогену, а також пролонгованою дією прогестерону, ймовірно, через прогестерон-індуковану зворотну регуляцію (down-regulation) естрогенових рецепторів. Отже, зниження рівнів естрогену і прогестерону до кінця циклу пояснює зростання апоптозу у пізню стадію секреції.

Важливим компонентом фізіологічного підтримання процесів апоптозу в ендометріальних залозах і стромальних клітинах є білок Bcl-2, який циклічно експресує, інгібує апоптоз в ендометрії протягом проліферативної фази. Максимальна експресія білка Bcl-2 спостерігається у пізню проліферативну фазу, а зниження – в пізню секреторну фазу менструального циклу [3].

Розглядаючи антиапоптичні фактори внутрішньоклітинного гомеостазу, важливо приділити увагу проапоптичним протеїнам, збалансована взаємодія яких і визначає циклічні зміни в ендометрії. Один з важливих проапоптичних факторів – білок p53, який є ядерним транскрипторним чинником з багатьма функціями, включаючи блокування проходження клітин по мітотичному циклу і індукцію апоптозу. У нормі ген p53 функціонує як «молекулярний поліцейський», що здійснює захист геному. Порушення процесів апоптозу відбуваються у тому випадку, якщо ген p53 втрачає свої функції. Це може статися в умовах патології, коли у результаті мутації гена p53 утворюється його мутантний аналог – mt p53.

Мутація p53 призводить до порушення внутрішньоклітинних механізмів регуляції клітинного циклу і не дає реалізуватися апоптозу, чим зумовлює пухлинний ріст [14, 29].

Білок p53 постійно синтезується у клітинах, але є короткоживучим білком. Мутації гена p53 призводять до «надекспресії» цього білка, які імуногістохімічним шляхом виявляють за допомогою анти-p53-антитіл. Вважається, що позитивна імуногістохімічна реакція залежить тільки від наявності продуктів мутантних генів, що зумовлює той факт, що у фізіологічних умовах даний протеїн в ендометрії не визначають.

Таблиця 2

Розподіл пацієнок основної групи за формою гіперплазії ендометрія, n=147

Група дослідження	n (%)
1-а група – проста неатипова гіперплазія ендометрія	45 (30,6)
2-а група – комплексна неатипова гіперплазія ендометрія	37 (25,2)
3-я група – проста атипова гіперплазія ендометрія	31 (21,1)
4-а група – комплексна атипова гіперплазія ендометрія	34 (23,1)

Процесам апоптозу у залозах передують зниження концентрації естрадіолу і прогестерону у сироватці крові. Зменшення кількості рецепторів до естрогену і прогестерону в матковому епітелії корелює зі зростанням апоптичного індексу [44].

Циклічна експресія антиапоптичного білка Bcl-2 контролюється стероїдними гормонами під посиленою дією естрогенів у проліферативну фазу і зниженням естрогенів у секреторну фазу. При цьому концентрація білка Bcl-2 корелює зі зміною концентрації рецепторів до естрогену і прогестерону в ендометрії.

Вважається, що контроль процесів апоптозу стероїдами може бути як прямим, так і опосередкованим шляхом регуляції експресії в ендометрії медіаторів, що місцево виробляються, – факторів росту і цитокінів. Циклічні зміни ендометріального росту і регресії регулюються експресією Bcl-2, p53 і споріднених білків в епітеліальних клітинах залоз. Стероїдні гормони, впливаючи на експресію про- та антиапоптозних білків, можуть контролювати процеси апоптозу в ендометрії людини протягом нормально-го менструального циклу [29].

За даними низки авторів, у регуляції процесів клітинної проліферації беруть участь не тільки естрогени, ФР, але і біологічні аміни (норадреналін, мелатонін, серотонін, брадикінін, гістамін, інсулін), хоріогонін та інші пептиди, що виробляються клітинами дифузійної ендокринної APUD-системи (Amino Precursor Uptake and Decarboxylation) [6, 16]. За відсутності патології ендометрія апудоцити або відсутні або містяться у низьких концентраціях, в той час як при гіперплазії і аденокарциномі їхній рівень зростає у 5 і 20 разів. Виявлення високого вмісту апудоцитів у хворих із залозистою гіперплазією ендометрія і атиповою гіперплазією ендометрія свідчить про високий ризик малигнізації.

Висока експресія апудоцитів в ендометрії пов'язана з вираженою активацією APUD-системи та синтезом норадреналіну і серотоніну, що мають антипроліферативну активність.

В останні роки важливу роль у розвитку гіперплазії ендометрія приділяють запальним захворюванням внутрішніх статевих органів. Так, довготривалий хронічний ендометрит та, як наслідок, морфологічні і функціональні зміни у слизовій оболонці тіла матки зумовлюють патологічну аферентацію у структурі центральної нервової системи. Це регулює діяльність гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи [16,18].

Хронічний запальний процес може бути причиною порушення рецептивності до статевих гормонів. Дослідження вітчизняних авторів переконливо довели, що при хронічному ендометриті у ядрах клітин залозистого епітелію збільшується експресія рецепторів до естрадіолу (ER) і прогестерону (PR), а також порушується співвідношення стероїдних рецепторів, що свідчить про дисфункціональні порушення тканинної рецепції [14,17].

На підставі зазначених вище даних вважають, що гіперплазію ендометрія треба розглядати як

стан, за якого порушуються процеси проліферації та апоптозу.

Суперечливі результати про проліферативну активність та стан апоптозу гіперплазованого ендометрія підтверджують складність патогенезу ГПЕ і відкривають перспективи для проведення подальших досліджень.

Мета дослідження: вивчення стану про- та антиапоптичних систем при різних формах гіперплазії ендометрія із застосуванням імуногістохімічних методів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 147 жінок з гіперплазією ендометрія (основна група), які лікувалися у Центрі жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія», Пологовому будинку № 3 м. Києва.

Вік жінок, що увійшли до групи спостереження, коливався від 24 до 49 років. Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження згідно з Наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів із акушерської та гінекологічної допомоги». У групах дослідження (табл. 2) діагностичний пошук проводили з використанням УЗД із подальшим виконанням гістерорезектоскопії або окремого вишкрібання слизової оболонки матки та шийки матки.

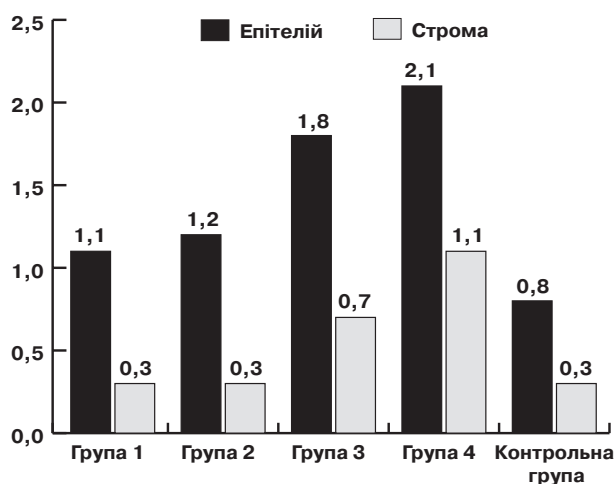


Рис. 1. Рівень експресії Bcl-2 в ендометрії у нормі та при патології, бали

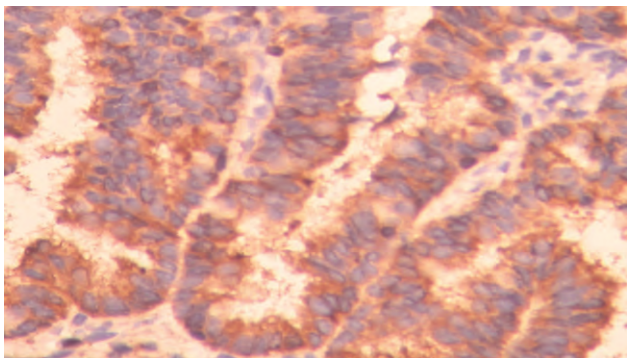


Рис. 2. Комплексна гіперплазія ендометрія без атипії. 2-а група, репродуктивний вік. Імуногістохімічний маркер Vcl-2 (SP6). Збільшення: Ок.10. Об.40

До контрольної групи увійшли 32 жінки, яким проводили обстеження перед екстракорпоральним заплідненням із приводу безплідності трубного генезу.

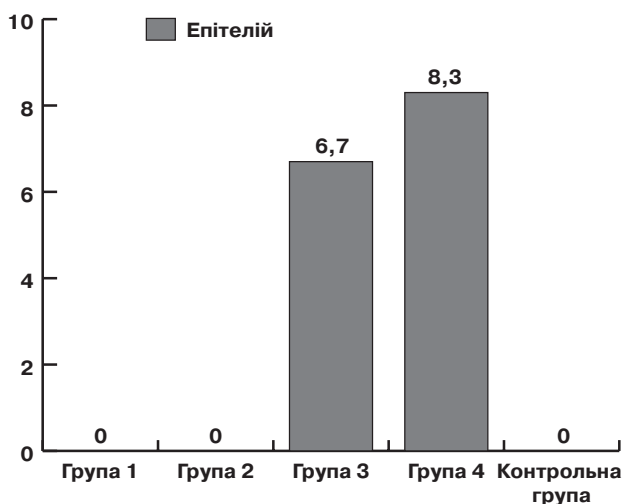


Рис. 3. Експресія білка p53 у залозах ендометрія у нормі та при патології, %

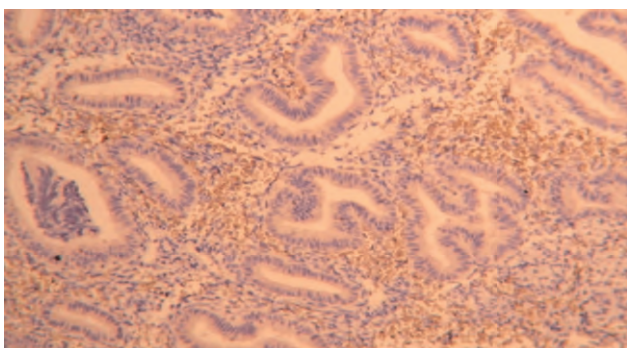


Рис. 4. Експресія p53 при простій гіперплазії ендометрія без атипії. 1-а група, репродуктивний вік. Імуногістохімічний маркер p53 (SP6). Збільшення: Ок.10. Об.40

Отриманий матеріал було гістологічно досліджено. Залежно від результатів і обирали відповідну лікувальну тактику.

Матеріалом для проведення морфологічного дослідження були зскрібки, резектати ендометрія і слизової оболонки каналу шийки матки, які фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, зрізи товщиною 4–5 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином. Визначення рівня експресії білка Vcl-2 та ЕС-клітин проводили за рекомендованими виробником протоколами (Thermo Scientific).

Для візуалізації результатів імуногістохімічної реакції використовували універсальний пероксидазний набір UltraVision LP Detection System: HRP Polymer (RTU). Фонове забарвлення тканини забезпечували гематоксиліном. Для імуногістохімічної реакції використовували кролячі моноклональні антитіла. Як «демаскуючий» прийом використовували нагрівання скелець на паровій бані.

Апудоцити (ЕС-клітини) підраховували у 10 полях зору при збільшенні мікроскопа 280 (середнє

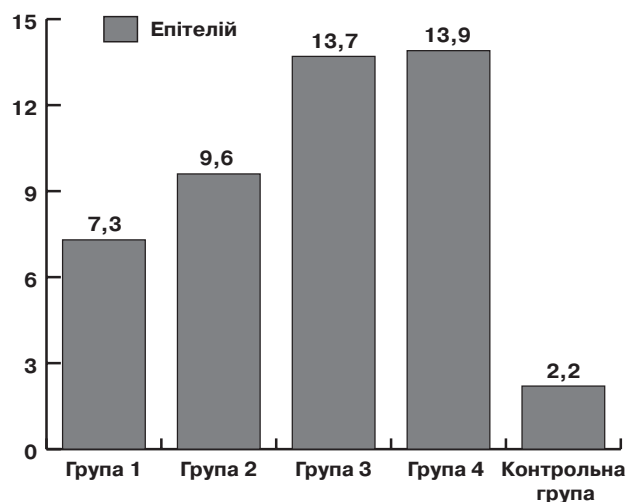


Рис. 5. Рівень експресії ЕС-клітин в ендометрії у нормі та при патології

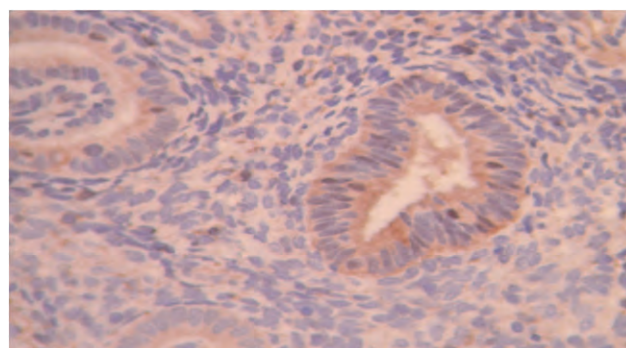


Рис. 6. ЕС-клітини місцевої APUD-системи при комплексній неатиповій гіперплазії ендометрія (3-я група). Імуногістохімічний маркер ЕС-С. Збільшення: Ок.10. Об.40

число). Статистичне оброблення результатів проводили за загальноприйнятими методиками з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з планом дослідження, було вивчено рівень експресії інгібітора апоптозу Bcl-2. Установлено, що експресія рівня білка Bcl-2 у клітинах ендометрія залежить від форми ГПЕ (рис. 1, 2).

Рівень антиапоптичного білка Bcl-2 в епітелії у жінок контрольної групи був у 2,6 разу вище, ніж у стромальному компоненті. Подібні результати спостерігалися у жінок всіх груп, але визначалася чітка тенденція до зростання рівня Bcl-2 від ПГЕБА до КГЕЗА як у стромальному, так і в епітеліальному компонентах.

Так, рівень даного показника в епітелії у жінок з ПГЕБА був в 1,3 разу вище, ніж у жінок контрольної групи. Хворі з КГЕБА (2-а група) мали підвищення даного показника в 1,3 разу, у 3-й групі – у 2,3 разу та у 4-й групі – у 2,6 разу відповідно.

Даний факт свідчить про патологічне підвищення рівня антиапоптичного фактора Bcl-2, пригнічення апоптозу, особливо у 3-й та 4-й групах, що зумовлює розвиток проліферативного процесу.

У забезпеченні балансу між проліферацією і програмованою смертю клітини (апоптозом) важливу роль відіграє білок р53, який є продуктом гена-супресора пухлини TP53 і експресується в усіх клітинах організму (рис. 3).

За відсутності пошкоджень генетичного апарату білок р53 знаходиться у неактивному стані, а за появи пошкоджень ДНК спостерігається його експресія та запуск апоптичних механізмів. Даний білок активується при накопиченні пошкоджень ДНК, у результаті чого спостерігається зупинення клітинного циклу і реплікації ДНК та запуск апоптозу. Функція білка р53 – видалення з пулу тих клітин, які є потенційно онкогенними. Тому, на нашу думку, дослідження його впливу на розвиток гіперпластичних процесів ендометрія є важливою ланкою у усвідомленні патогенезу даної патології та при визначенні характеру патологічного процесу. Білок р53 в ендометрії визначали у вигляді блідо-коричневого забарвлення ядер клітин (рис. 4).

У контрольній групі та у групах хворих з ПГЕБА та КГЕБА експресія даного протеїну не визначалася, що свідчило про відсутність клітин з ознаками атипії. При атипівих формах гіперплазії ендометрія – ПГЕЗА та КГЕЗА – була встановлена чітка тенденція до зростання експресії білка р53, що може бути диференційним критерієм для уточнення характеру процесу.

За даними літератури, у регуляції процесів проліферації та апоптозу в ендометрії беруть участь не лише естрогени, але й біогенні аміни і пептидні гормони, що виробляються клітинами дифузної ендокринної системи – APUD-системи.

В ендометрії апудоцити розміщуються у залозистому епітелії і продукують біологічно активні

речовини, що регулюють процеси клітинної проліферації. Тому доцільно провести дослідження стану дифузної ендокринної APUD-системи в ендометрії у нормі та за наявності патології.

Аналіз даних засвідчив, що переважною більшістю APUD-клітин в ендометрії є ЕС-клітини, що продукують серотонін, кількість їх визначала інтенсивність процесів проліферації.

Місцями поодинокі, місцями у формі дрібних скупчень; клітини невеликих розмірів з дрібними нечисельними гранулами, що розміщувались у клітинах переважно перинуклеарно, в окремих – апікально, іноді займали всю цитоплазму клітини.

Аналіз отриманих даних продемонстрував, що у контрольній групі у жінок репродуктивного віку спостерігали експресію апудоцитів у кількості 2,2 клітини у полі зору (рис. 5).

При розвитку ПГЕБА інтенсивність експресії у хворих становила 6,3, що свідчить про збільшення рівня у 2,8 разу відповідно до показника контрольної групи. У пацієток 2-ї групи спостерігали підвищення рівня експресії апудоцитів (ЕС-клітин) у 4,2 разу, а при атипівих формах (3-я та 4-а групи) – у 6,2 разу.

Дана тенденція визначила, що розвиток атипівих форм гіперплазії ендометрія супроводжується інтенсивною експресією ЕС-клітин, що свідчить про значну активацію локальної APUD-системи (рис. 6).

ВИСНОВКИ

Отже, гіперпластичні процеси ендометрія є актуальною медико-соціальною проблемою, яка зумовлена особливостями клінічної маніфестації захворювання (маткові кровотечі), зниженням репродуктивного потенціалу, високою частотою рецидивів, обмеженням можливостей консервативного лікування даної патології у жінок пре- та постменопаузального віку, у зв'язку із супутніми екстрагенітальними захворюваннями та високим ризиком малігнізації.

На підставі нових критеріїв патоморфологічної діагностики, проводячи паралелі з накопиченим досвідом та клінічними даними, створено імуногістохімічний профіль для кожного гістотипу гіперпластичного процесу ендометрія, визначено певні діагностичні детермінанти. А саме – гіперпластичні процеси ендометрія без атипії (ПГЕБА, КГЕБА) у жінок репродуктивного віку характеризуються порушенням балансу між процесами проліферації та апоптозу, що проявляється помірною активацією внутрішньотканинної APUD-системи (збільшення кількості ЕС-клітин до 6–10 у полі зору), відсутністю активації експресії проапоптичного білка р53, збільшенні рівня антиапоптичного білка Bcl-2. Атипіві форми гіперплазії ендометрія (ПГЕЗА, КГЕЗА) у жінок репродуктивного віку характеризуються експресією в епітеліальному компоненті проапоптичного білка р53, збільшенням рівня антиапоптичного білка Bcl-2 у 2–2,5 разу, вираженою активацією внутрішньотканинної APUD-системи (збільшення кількості ЕС-клітин до 13–14 у полі зору).

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олексійович – Кафедра акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 03148, м. Київ, вул. В. Кучера, 7. *E-mail: benyuk@i.ua*
ORCID ID 0000-0002-5984-3307

Гончаренко Вадим Миколайович – Кафедра акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; Центр жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія», 03143, м. Київ, вул. Академіка Заболотного, 21
ORCID ID 0000-0002-8317-3737

Кравченко Юлія Володимирівна – Центр жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія», 03143, м. Київ, вул. Академіка Заболотного, 21; кафедра акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. *E-mail: yulya.kravchenko@ukr.net*
ORCID ID: 0000-0001-6263-3514

Каленська Ольга Вікторівна – Патологоанатомічне відділення клінічної лікарні «Феофанія», 03143, м. Київ, вулиця Академіка Заболотного, 21

Нікі Абеді Астанег – Кафедра акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 03148, м. Київ, вул. В. Кучера, 7

Information about the authors

Beniuk Vasyl O. – Department of Obstetrics and Gynaecology №3 Bogomolets National Medical University, 03148, Kyiv, 7 Kuchera Str. *E-mail: benyuk@i.ua*
ORCID ID 0000-0002-5984-3307

Goncharenko Vadym M. – Department of Obstetrics and Gynaecology №3 Bogomolets National Medical University; Head of the Women's Health Center of the Clinical Hospital «Feofania», 03143, Kyiv, 21 Akademika Zabolotnoho Str.
ORCID ID 0000-0002-8317-3737

Kravchenko Yuliia V. – Women's Health Center of the Clinical Hospital «Feofania», 03143, Kyiv, 21 Akademika Zabolotnoho Str. Department of Obstetrics and Gynecology №3 Bogomolets National Medical University. *E-mail: yulya.kravchenko@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-6263-3514

Kalenska Olga V. – Head of the pathological and anatomical department of the Clinical Hospital «Feofania», 03143, Kyiv, 21 Akademika Zabolotnoho Str.

Niki Abedi Astaneg – Department of Obstetrics and Gynecology №3 Bogomolets National Medical University, 03148, Kyiv, 7 Kuchera Str.

Сведения об авторах

Бенюк Василий Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33. *E-mail: benyuk@i.ua*
ORCID ID 0000-0002-5984-3307

Гончаренко Вадим Николаевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; Центр женского здоровья клинической больницы «Феофанія», 03143, г. Киев, ул. Академіка Заболотного, 21
ORCID ID 0000-0002-8317-3737

Кравченко Юлия Владимировна – Центр женского здоровья клинической больницы «Феофанія», 03143, г. Киев, ул. Академіка Заболотного, 21; Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. *E-mail: yulya.kravchenko@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-6263-3514

Каленская Ольга Викторовна – Патологоанатомическое отделение клинической больницы «Феофанія», 03143, г. Киев, ул. Академіка Заболотного, 21

Ники Абеді Астанег – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7

ПОСИЛАННЯ

1. Beniuk V.O., Honcharenko V.M., Kravchenko Yu.V., Hanushchak A.V., Zabudskiy O.V., Kalenska O.V. Justification for staged treatment of patients with endometrial hyperplasia using immunohistochemical technologies. Collection of scientific works of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine. 2019;2 (44):35-42.
2. Beniuk V.O., Honcharenko V.M. Individualization of treatment of women of reproductive and premenopausal age with hyperplastic processes of the endometrium. *Woman's health*. 2014;10:125-30.
3. Vovk Y.B., Horban N.E., Borysiuk O.Iu. Endometrial hyperplasia (clinical lecture). *Woman's health*. 2016;5(111):10-7.
4. Beniuka V.A., editor. Intrauterine pathology. Kyiv: Health of Ukraine; 2013. 206 p.
5. Vdovychenko Yu.P., Holianovskiy O.V., Lopushan I.P. Hyperplasia processes of the endometrium: terminology, etiopathogenesis, diagnosis, treatment. *Women Health*. 2012;6(30):12-9.
6. Honcharenko V.M. Hyperplastic processes of the endometrium. Prognosis, diagnosis, treatment and rehabilitation [avtoreferat]. Kyiv: NMMU O.O. Bohomoltsia; 2017. 39 s.
7. Beniuk V.O., Honcharenko V.M., Kalenska O.V., Melnychuk O.P., Kovaliuk T.V. The role of determining the immunohistochemical profile of the endometrium in the treatment of patients of reproductive and perimenopausal age with simple endometrial hyperplasia. *Reproductive endocrinology*. 2016;5(31):49-53.
8. Koviazyn V.A., Vladymyrtseva A.L., Samoilov M.V., Babychenko Y.Y. Hormonal regulation and apoptosis factors in glandular cells of normal and pathological endometrium. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2007;6(2):36-42.
9. Chernyshova A.L., Kolomyets L.A., Yunusova N.V., Kondakova Y.V. Hormonal and metabolic features in patients with hyperplastic processes and endometrial cancer. *Medical Almanac*. 2012;4:36-9.
10. Zhelezov D.M. Differentiated approaches to the treatment of patients with combined hyperplastic processes of the endometrium and myometrium [avtoreferat]. Odesa: Odessa State Medical University; 2010. 20 s.
11. Zaporozhan V.N. Hyperplastic processes of the endometrium. *Endocrine Gynecology Guide*. Moscow: MIA. 1997. 684-710.

12. Zaporozhan V.N., Vykhliaeva E.M., Zhelezov B.Y. Dysfunctional uterine bleeding. Endocrine Gynecology Guide. Moscow: 2000. 768 p.
13. Dobrokhotova Yu.E., Venedyktova M.H., Zadonskaia Yu.N. Modern ideas about the pathogenesis of endometrial hyperplastic processes. Baku. 2007;9:7-20.
14. Honcharenko V.M., Rosh L.H., Tybin Yu.V., Kalenska O.V., Melnychuk O.P. Organization and conduct of immunohistochemical studies. Metod. recommendations. Kyiv; 2015. 33 p.
15. Tatarchuk T.F., Zaporozhan V.N., Dubinina V.H., Kosei N.V. Modern diagnostics and treatment of endometrial hyperplastic processes. Reproductive endocrinology. 2012;1(3):5-12.
16. Tatarchuk T.F., Kovalenko E.P., Kubyshkin A.V., Fylenenko T.H. Endometrial hyperplasia and inflammation: assessment of leukocyte infiltration and proinflammatory cytokine levels. Woman's health. 2011;7(63):142-5.
17. Tatarchuk T.F., Yefimenko O.O., Mihaichuk M.V. Complex therapy of endometrial hyperplastic processes in women with reproductive diseases. Medicines of Ukraine. 2010;3(12):32-5.
18. Tatarchuk T.F., Burlaka E.V. Modern principles of diagnosis and treatment of endometrial hyperplastic processes. Woman's health. 2003;16(4):107-14.
19. Tatarchuk T.F. et al. The current principle of diagnostics and treatment of hyperplastic endometrial processes. Method. recommendations. Kyiv; 2005.
20. Tatarchuk T.F. Endocrine gynecology. Kyiv; 2003. 147 p.
21. Tatarchuk T.F. et al. The current principle of diagnostics and treatment of hyperplastic endometrial processes. Method. recommendations. Kyiv; 2005.
22. Tatarchuk T.F. Hyperplastic endometrial processes. What is new? Reproductive endocrinology. 2015;5(25):7-13.
23. Tatarchuk T.F., Burlaka O.V., Korinna K.O. Drug therapy of hyperplastic processes of the endometrium. Liki and life. 2005;1:100-1.
24. Tatarchuk T.F., Reheda S.E. Anti-inflammatory therapy as a component of the complex of treatment of recurrent endometrial hyperplasia. Reproductive health of women. 2007;3:45-9.
25. Bonyuk V.O., Kurochka V.V., Bonyuk C.V., Altibaeva D.M. Menstrual function in women with adenomyosis in combination with hyperplastic processes of endometrium against the background of hormone therapy. Woman's health. 2017.
26. Bonyuk V., Goncharenko V., Kalenska O.V., Demchenko O.M., Spivak M.Y., Bubnov R. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age. EPMA J. 2013;4(24).
27. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Apolihina I.A. Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Federal clinical guidelines for the management of patients. 2013. 65 p.
28. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol. 2009;200:678.e1-6.
29. The Cancer Genome Atlas Research Network Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature. 2013;497:67-73.
30. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, et al. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. Semin Reprod Med. 2011;29:383-90.
31. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia. Cancer. 2000; 89:1765-72.
32. Sherman ME, Ronnett B, loofe O, et al. Reproducibility of biopsy diagnoses of endometrial hyperplasia: evidence supporting a simplified classification. Int J Gynecol Pathol. 2008; 27:318-25.
33. El Behery MM, Saleh HS, Ibrahim MA, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus dydrogesterone for management of endometrial hyperplasia without atypia. Reprod Sci. 2015; 22:329-34.
34. Abdelaziz AM, Abosrie M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system is an efficient therapeutic modality for simple endometrial hyperplasia. JAmSci. 2013; 417-24.
35. Nooh AM, Abdeldayem HM, Girbashi EF, et al. Depo-Provera versus norethisterone acetate in management of endometrial hyperplasia without atypia. Reprod Sci. 2016; 23:448-54.
36. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratnam S, et al. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: A systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2010; 203: 547.e1-10.
37. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, et al. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. Hum Reprod. 2013; 28:2966-71.
38. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: A systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2012; 207:266.e1-12.
39. Simpson AN, Feigenberg T, Clarke BA, et al. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin. Gynecol Oncol. 2014; 133:229-33.
40. Pronin SM, Novikova OV, Andreeva JY, et al. Fertility-sparing treatment of early endometrial cancer and complex atypical hyperplasia in young women of childbearing potential. Int J Gynecol Cancer. 2015; 25:1010-4.
41. Shan W, Wang C, Zhang Z, et al. Conservative therapy with metformin plus megestrol acetate for endometrial atypical hyperplasia. J Gynecol Oncol. 2014; 25:214-20.
42. Mitsuhashi A, Sato Y, Kiyokawa T, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Ann Oncol. 2016; 27:262-6.
43. Orbo A, Arnes M, Vereide AB, et al. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens. BJOG. 2016; 123:1512-9.
44. Yang YF, Liao YY, Liu XL. Prognostic factors of regression and relapse of complex atypical hyperplasia and well-differentiated endometrioid carcinoma with conservative treatment. Gynecol Oncol. 2015; 139:419-23.
45. Li M, Song JL, Zhao Y, et al. Fertility outcomes in infertile women with complex hyperplasia or complex atypical hyperplasia who received progestin therapy and in vitro fertilization. J Zhejiang Univ Sci B. 2017; 18:1022-5.
46. Gonthier C, Piel B, Touboul C, et al. Cancer incidence in patients with atypical endometrial hyperplasia managed by primary hysterectomy or fertility-sparing treatment. Anticancer Res. 2015; 35:6799-804.
47. Gressel GM, Parkash V, Pal L. Management options and fertility-preserving therapy for premenopausal endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer. Int J Gynecol Obstet. 2015; 131:234-9.
48. Salvador S, Scott S, Francis JA, et al. No. 344-Opportunistic salpingectomy and other methods of risk reduction for ovarian/fallopian tube/peritoneal cancer in the general population. J Obstet Gynaecol Can. 2017; 39:480-93.
49. Salih Taşkın, Özgür Kan, Ömer Dai et al. Lymph node dissection in atypical endometrial hyperplasia. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2017; 18:127-32.
50. Vilos GA, Oraif A, Vilos AG, et al. Long-term clinical outcomes following resectoscopic endometrial ablation of non-atypical endometrial hyperplasia in women with abnormal uterine bleeding. J Minim Invasive Gynecol. 2015; 22:66-77.
51. Boyraz G, Basaran D, Salman MC, et al. Does preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia necessitate intraoperative frozen section consultation? Balkan Med J. 2016; 33:657-61.

Статья надійшла до редакції 28.05.2021

Журнал сертифікований для проведення безперервного професійного післядипломного навчання лікарів

Відповіді на запитання 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 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(одна або декілька правильних відповідей)

1. Актуальність гіперпластичних процесів ендометрія зумовлена:

- Особливостями клінічної маніфестації
- Зниженням репродуктивного потенціалу
- Частим рецидивуванням
- Високим ризиком малігнізації у перименопаузальний період
- Всі відповіді правильні.

2. Маткова форма безпліддя зумовлена:

- Порушенням процесу імплантації ембріона на стадії бластоцисти, що пов'язане з недостатньою секреторною трансформацією ендометрія
- Порушенням синтезу ФСГ і ЛГ гіпофізом
- Порушенням процесу імплантації ембріона на стадії бластоцисти, що НЕ пов'язане з недостатньою секреторною трансформацією ендометрія
- Хронічною ановуляцією, гіперандрогенією.

3. Гіперплазія ендометрія за класифікацією ВООЗ (1984) поділяється на:

- Залозисту гіперплазію, залозисті поліпи, атипову гіперплазію
- Залозисту і незалозисту гіперплазію
- Залозисту, незалозисту і атипову гіперплазію
- Залозисту гіперплазію, залозисті поліпи, атипову гіперплазію, аденоматозні поліпи.

4. Які форми гіперпроліферативних процесів ендометрія належать до естрогеночутливих?

- Залозиста гіперплазія, залозисті поліпи, атипова гіперплазія
- Залозиста гіперплазія, залозисті поліпи
- Атипова гіперплазія, аденоматозні поліпи
- Залозиста гіперплазія, залозисті поліпи, атипова гіперплазія, аденоматозні поліпи.

5. Чому відносна гіперестрогенія призводить до виникнення гіперпластичних процесів ендометрія?

- Порушується співвідношення проліферативної і секреторної фаз трансформації ендометрія
- Через пригнічення проліферативної фази трансформації ендометрія
- Через пригнічення секреторної фази трансформації ендометрія, проліферативна фаза не порушена
- Відносна гіперестрогенія не може бути причиною виникнення гіперпластичних процесів, вирішальне значення має лише абсолютне підвищення рівня естрогенів.

6. При вираженому ожирінні гіперплазія ендометрія виникає за рахунок підвищення позагонадного синтезу естрогенів, а саме:

- Естріолу
- Естрону
- Естрадіону
- Естріолу, естрадіолу та естрону.

7. Чому зменшення вмісту стероїд-зв'язувального глобуліну призводить до гіперестрогенії?

- Стероїд-зв'язувальний глобулін більше зв'язується з естрогенами, що призводить до відносної гіперестрогенії
- Стероїд-зв'язувальний глобулін більше зв'язується з андрогенами, виникає абсолютна гіперестрогенія
- Стероїд-зв'язувальний глобулін більше зв'язується з андрогенами, формується надлишок вільних естрогенів
- Стероїд-зв'язувальний глобулін у разі його дефіциту зв'язується лише з естріолом, інші вільні фракції естрогенів є причиною гіперестрогенії.

8. Атипова гіперплазія ендометрія характеризується:

- Значним зростанням числа естрогенових і прогестеронових рецепторів
- Значним зростанням числа естрогенових рецепторів у поєднанні з різким зниженням числа прогестеронових рецепторів
- Різким зниженням числа естрогенових рецепторів та надмірною кількістю прогестеронових рецепторів
- Різким зниженням числа естрогенових і прогестеронових рецепторів.

9. Які форми гіперплазії з вірогідністю 100% переходять в інвазивну карциному?

- Мікросателітно стабільні
- Мікросателітно нестабільні внаслідок інактивації генів системи репарації неспарених нуклеотидів, зокрема MSH2, MSH3, MSH6, MLH1, PMS2, EXO1
- Мікросателітно нестабільні внаслідок інактивації генів системи репарації неспарених нуклеотидів, зокрема MSH6, MSH25, MSH32
- Жодна з форм гіперплазії не має 100% вірогідності переходу в інвазивну карциному.

10. Апоптоз включає такі послідовні фази:

- Активація сигналу – індукція апоптозу, регуляція і виконання (ефекторна фаза), структурне клітинне пошкодження
- Активація сигналу – індукція апоптозу, структурне клітинне пошкодження, контроль клітинного пошкодження
- Активація сигналу – преіндукція апоптозу, індукція апоптозу з подальшим виконанням (ефекторна фаза), структурне клітинне пошкодження.

11. Внаслідок чого максимальний рівень апоптозу спостерігається за два дні до початку менструації?

- Внаслідок зниження рівнів естрогену і прогестерону до кінця циклу
- Внаслідок циклічної експресії білка Bcl-2, який інгібує процеси апоптозу
- Внаслідок активації APUD-системи лише у другу фазу менструального циклу
- Правильні відповіді – 1 і 2
- Усі відповіді правильні.

Особливості менеджменту анемії у вагітних, які перехворіли на COVID-19

С.І. Жук¹, Т.В. Лобастова², О.А. Таран²

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

²Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

У статті наведено визначення залізодефіцитної анемії (ЗДА), розглянуті механізми впливу дефіциту заліза під час вагітності, а також основні причини розвитку ЗДА у практиці акушера-гінеколога, що супроводжуються значним збільшенням фізіологічної потреби у залізі. Описані методи корекції і профілактики дефіциту заліза та зазначені відмінності у всмоктуванні гемового та негемового заліза.

Також у даній статті розкриті переваги профілактики та дієтичної корекції залізодефіцитних станів за допомогою комбінації гемового заліза та сульфату заліза – препарату Ріхтер ФерроБіо.

Ключові слова: залізо, залізодефіцит, залізодефіцитна анемія, гемове залізо, COVID-19, Ріхтер ФерроБіо.

Features of management of anemia in pregnant women who have recovered from COVID-19

S.I. Zhuk, T.V. Lobastova, O.A. Taran

The article provides the definition of iron deficiency anemia (IDA), discusses the mechanisms of influence of iron deficiency during pregnancy, as well as the main reasons for the development of IDA in the practice of an obstetrician-gynecologist, accompanied by a significant increase in the physiological need for iron. Methods for the correction and prevention of iron deficiency are described, and differences in the absorption of heme and non-heme iron are indicated.

Also, this article reveals the advantages of prevention and dietary correction of iron deficiency states using a combination of heme iron and ferrous sulfate - Richter FerroBio.

Keywords: iron, iron deficiency, iron deficiency anemia, heme iron, COVID-19, Richter FerroBio.

Особенности менеджмента анемии у беременных, переболевших COVID-19

С.И. Жук, Т.В. Лобастова, О.А. Таран

В статье приведено определение желездефицитной анемии (ЖДА), рассмотрены механизмы влияния дефицита железа во время беременности, а также основные причины развития ЖДА в практике акушера-гинеколога, сопровождающиеся значительным увеличением физиологической потребности в железе. Описаны методы коррекции и профилактики дефицита железа и указаны различия во всасывании гемового и негемового железа.

Также в данной статье раскрыты преимущества профилактики и диетической коррекции желездефицитных состояний с помощью комбинации гемового железа и сульфата железа – препарата Рихтер ФерроБіо.

Ключевые слова: железо, желездефицит, желездефицитная анемия, гемовое железо, COVID-19, Рихтер ФерроБіо.

Залізо є одним з найважливіших елементів в організмі людини і входить до складу багатьох субстратів та ферментів, які відповідають за транспорт кисню до клітин, функціонування дихального ланцюга мітохондрій та окисно-відновні клітинні реакції, антиоксидантний захист, функціонування нервової та імунної систем [1].

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – це одне з найбільш поширених захворювань людини, що уражає близько 25% населення земної кулі. ЗДА характеризується недостатністю заліза в організмі, яке необхідне для побудови молекули гемоглобіну, зокрема його залізовмісної частини – гему.

За даними ВООЗ, в індустріальних країнах середній рівень поширеності даної патології становить 18%.

Анемія є однією із глобальних проблем сучасної охорони здоров'я, зокрема в акушерстві, та стабільно посідає перше місце у низці екстрагенітальних патологій вагітних [4].

За даними ВООЗ, у світі на ЗДА страждають більше 2 млрд людей (понад 30% населення), більшість з них жінки і діти. В Україні у близько 15% жінок фертильного віку діагностують ЗДА, а прихований дефіцит заліза фактично є попередником ЗДА та спостерігається майже у половини жінок фертильного віку [1, 2, 3].

Дефіцит заліза під час вагітності пов'язаний зі збільшенням потреби організму жінки в залізі. Добова потреба під час вагітності в залізі збільшується і становить: у I триместрі – 0,6–0,8 мг/добу, у II триместрі – 2,8–3 мг/добу, у III триместрі – 3,5–4 мг/добу. Це пов'язано з витратами на розвиток плаценти і плода, утворенням додаткового глобулярного обсягу, що супроводжується посиленням еритропоезу, витратами на матку, яка росте, та іншими потребами [5, 7].

Під час вагітності у нормі спостерігається еритроїдна гіперплазія кісткового мозку і збільшення маси еритроцитів. Однак диспропорціональне збільшення

обсягу плазми крові призводить до гемодилуції (гідремія вагітності): гематокрит знижується на пізніх термінах при одноплідній вагітності до 34%, а при багатоплідній вагітності – до 30% порівняно з 38–45% у здорових невагітних жінок.

Отже, під час вагітності анемію визначають при рівні гемоглобіну (Hb) <10 г/дл (гематокрит <30%). Якщо на початку вагітності рівень Hb становить <11,5 г/дл, жінкам можуть призначати профілактичне лікування, позаяк подальша гемодилуція зазвичай знижує рівень гемоглобіну до <10 г/дл. Незважаючи на гемодилуцію, здатність до перенесення кисню залишається нормальною протягом всієї вагітності. Гематокрит у нормі збільшується відразу після пологів [6, 3].

Основними критеріями ЗДА є: зниження рівня Hb, колірного показника, що відображає вміст Hb в еритроциті. Морфологічно визначають гіпохромію еритроцитів, мікроцитоз, анізоцитоз і пойкилоцитоз. Вміст ретикулоцитів у крові, як правило, у межах норми.

Існує кілька класифікацій анемії, заснованих на етіологічних, патогенетичних і гематологічних ознаках. У практичній діяльності тяжкість клінічного перебігу анемії прийнято визначати за рівнем Hb у периферійній крові, і частіше використовується така класифікація ЗДА:

- легка (Hb від 90 до 109 г/л)
- помірна (Hb від 70 до 89 г/л)
- тяжка (Hb менше 70 г/л).

Експерти ВООЗ анемію у вагітних вважають рівень Hb <110 г/л у I і III триместрах і Hb <105 г/л – у II триместрі.

Клінічна картина ЗДА залежить від ступеня вираженості дефіциту заліза. При легкому ступені ЗДА клінічна симптоматика зазвичай відсутня і об'єктивними ознаками є лабораторні показники.

При анемії, яка виникла на пізніх термінах вагітності, превалують передчасні пологи в 11–42%, основною причиною яких є плацентарна недостатність на тлі гемічної та тканинної гіпоксії, різкого зниження рівня заліза не тільки у материнській крові, але і в плаценті [9].

Щодо нової коронавірусної хвороби, то патогенез анемії, яка виникає при COVID-19, наразі недостатньо вивчений, однак її корекція вважається необхідною стратегією поліпшення прогнозу [10].

Мета-аналіз 4 великих досліджень за участю хворих на COVID-19 (n=1210) продемонстрував, що анемія тісно корелює з тяжкістю перебігу коронавірусної інфекції. На підставі отриманих результатів науковці зробили такі висновки:

- усім хворим на COVID-19 необхідно вимірювати та моніторувати рівень Hb;
- прогресивне зниження рівня Hb може свідчити про негативну динаміку хвороби;
- негайно слід провести дослідження, щоб з'ясувати, чи допоможе переливання крові запобігти тяжкому перебігу хвороби та смерті [10].

Неможливо усунути ЗДА лише за допомогою дієти, без препаратів заліза. До вимог, що пред'являються до пероральних препаратів заліза, належить вміст оптимальної кількості елементарного заліза в одиниці лікарської форми (таблетці, драже, капсулі), яке може забезпечити як хорошу ефективність терапії, так і задовільну переносимість лікарського засобу пацієнтом.

Отже, при своєчасній комплексній профілактиці ЗДА, що включає корекцію дієти з оптимальним навантаженням біодоступним залізом, а також застосування препаратів, що містять оптимальну комбінацію гемового і негемового заліза, дозволить знизити акушерські та перинатальні ускладнення.

Мега дослідження: зниження частоти виникнення анемії вагітних, які перенесли COVID-19, шляхом призначення комплексної антианемічної терапії із застосуванням препарату ФерроБіо.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами обстежено 86 вагітних з проявами ЗДА легкого ступеня тяжкості у терміні гестації 28–35 тиж, які у різні періоди вагітності перехворіли на COVID-19.

386 обстежених вагітних 44 жінки (I група) отримували дієтичну добавку Ріхтер ФерроБіо від компанії Gedeon Richter за схемою – 1 таблетка 1 раз на добу; 42 вагітні (II група) – не отримували рекомендованої терапії.

До контрольної групи увійшли 40 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та без проявів ЗДА.

Під час обстеження жінок вивчали рівні Hb, загального заліза сироватки крові і феритину (табл. 1).

Для використання у ситуаціях, коли звичайне харчування не дозволяє отримати достатньої кількості заліза, необхідного для організму, а також з метою нівелювання негативних властивостей сольових препаратів заліза та для поліпшення переносимості (зменшення побічних реакцій) була створена дієтична добавка Ріхтер ФерроБіо від компанії Gedeon Richter. РІХТЕР ФерроБіо – оптимальна комбінація гемового і негемового заліза, розроблена спеціально для застосування у ситуаціях, коли звичайне харчування не дозволяє отримати достатньої кількості заліза, необхідної для повноцінного функціонування організму людини.

Таблиця 1

Показники гемоглобіну, заліза сироватки крові та феритину вагітних груп дослідження, M±m

Показник		I група, n=44	II група, n=42	Контрольна група, n=40
Гемоглобін, г/л	До лікування	103,6±0,2	102,2±0,4	118±1,1
Залізо сироватки крові, мкмоль/л	До лікування	19,5±0,1	19,4±0,2	21,2±0,4
Феритин, мкг/л	До лікування	24,5±0,2	23,8±0,3	25,6±0,5

Показники гемоглобіну, заліза сироватки крові та феритину вагітних після лікування препаратом Ріхтер ФерроБіо, М±m

Показник		I група, n=44
Гемоглобін, г/л	До лікування	103,6±0,2
	На 16-у добу лікування	115,4±3,2*
Залізо сироватки крові, мкмоль/л	До лікування	19,5±0,1
	На 16-у добу лікування	20,6±0,6*
Феритин, мкг/л	До лікування	24,5±0,2
	На 16-у добу лікування	25,4±0,15

Примітка. * – Різниця достовірна щодо показників до лікування (p<0,05).

Переваги гемового заліза:

- 1) завдяки своїй молекулярній структурі гемове залізо (Fe2+) всмоктується в кишечнику як одна молекула;
- 2) отже, у кишечнику значно зменшується кількість вільних іонів заліза, які і могли б зумовити небажане подразнення;
- 3) всмоктується по всій довжині тонкого кишечника, що важливо для пацієнток із шлунково-кишковими захворюваннями;
- 4) крім того, гемове залізо сприяє засвоєнню негемового заліза в організмі.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За віком, паритетом, ступенем тяжкості перебігу COVID-19 на різних термінах гестації та клінічними проявами анемії I та II групи дослідження достовірно не відрізнялися між собою.

У вагітних I та II груп дослідження діагностовано COVID-19 на різних термінах гестації, але перебіг у всіх пацієнток даних груп був відносно неважким, без госпіталізації у стаціонар.

У пацієнток обох груп дослідження відзначено скарги на зниження працездатності, загальну слабкість, швидку втомлюваність, сонливість. У 17 (38,6%) пацієнток I групи фіксували такі симптоми, як ламкість нігтів, сухість у роті; у 7 (16,7%) пацієнток II групи – прояви ангулярного стоматиту. У майже всіх пацієнток під час огляду виявили блідість шкірних покривів та слизових оболонок.

Рівень Hb у пацієнток груп дослідження до початку лікування коливався у межах 102–105 г/л (див. табл. 1).

Після початку корекції анемії призначенням препарату Ріхтер ФерроБіо за схемою у пацієнток I групи вже на 16-у добу спостерігалася значна позитивна динаміка гематологічних показників. На 13–14-у добу після початку використання препарату Ріхтер ФерроБіо пацієнтки відзначали покращення самопочуття: зникли скарги на загальну слабкість, відчуття втомлюваності, тобто суб'єктивно вагітні стали почувати себе краще. У жінок I групи дослідження відбувалася нормалізація гематологічних показників, і на 16-у добу приріст рівня Hb у даній групі становив 10,3±1,4 на день.

Результати використання препарату Ріхтер ФерроБіо як антианемічної терапії на стан гематологічних показників представлені у табл. 2.

Під час контрольного обстеження пацієнток груп дослідження на 25-у добу від початку терапії у 100%

вагітних I групи, лікування яких проводили за допомогою препарату Ріхтер ФерроБіо, усі гематологічні показники, що брали до уваги, відповідали референтним значенням. У пацієнток II групи, яким не проводили даної терапії, рівень гематологічних показників достовірно знизився у 24 (57,1%) пацієнток.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що при феродефіциті преградиварне профілактичне вживання заліза є критично необхідним. Це дозволить відновити айрон-статус і ще до зачаття накопичити необхідний для потреб матері і плода вміст цього мікроелемента. Клінічні дослідження продемонстрували високу ефективність: значне підвищення рівня гемоглобіну і, отже, підвищення рівня феритину.

Крім того, у період пандемії COVID-19 доцільно завчасно проводити скринінг груп ризику щодо наявності залізодефіцитної анемії (ЗДА) та здійснювати превентивне лікування дефіциту заліза. Це дасть змогу уникнути виконання гемотрансфузій і можливого розвитку тяжких форм інфекції.

Застосування біопрепарату Ріхтер ФерроБіо від компанії Gedeon Richter, з одного боку, майже не спричинює розвитку побічних гастроінтестинальних ефектів, а з іншого – завдяки високій біодоступності забезпечує:

- більш швидке поповнення дефіциту заліза і нормалізацію рівня гемоглобіну;
- підтримання запасів заліза (феритин);
- профілактику ЗДА у групах ризику та попередження можливих ускладнень.

Відомості про авторів

Жук Світлана Іванівна – Кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04074, м. Київ, вул. Мостицька, 11. E-mail: zhuksvitlana@ukr.net

Таран Оксана Анатоліївна – Кафедра акушерства і гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (097) 538-12-06. E-mail: admission@vsmu.vinnica.ua

Лобастова Тетяна Валеріївна – Кафедра акушерства і гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56

ORCID:0000-0002-4480-5957

Information about the author

Zhuk Svitlana I. – Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04074, Kyiv, 11 Mostytska Str. *E-mail: zhuksvitlana@ukr.net*

Taran Oksana A. – Department of Obstetrics and Gynecology № 1 National Pirogov Memorial Medical University, 21018, Vinnitsya, 56 Pyrogov Str., тел.: (097) 538-12-06. *E-mail: admission@vsmu.vinnica.ua*

Lobastova Tetiana V. – Department of Obstetrics and Gynecology № 1 National Pirogov Memorial Medical University, 21018, Vinnitsya, 56 Pyrogov Str.

ORCID:0000-0002-4480-5957

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11. *E-mail: zhuksvitlana@ukr.net*

Таран Оксана Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (097) 538-12-06. *E-mail: admission@vsmu.vinnica.ua*

Лобастова Татьяна Валериевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56

ORCID:0000-0002-4480-5957

ПОСИЛАННЯ

1. Chen Y, Li G, Ruan Y, et al. An epidemiological survey on low birth weight infants in China and analysis of outcomes of full-term low birth weight infants. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:242. DOI: 10.1186/1471-2393-13-242
2. Naz U. Comparison of obstetric outcome in terms of the risk of low birth weight, preterm delivery, cesarean section rate and anemia in primigravid adolescents and older primigravida. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014;24(2):131-4. DOI: 02.2014/JCPSP.131134
3. Dale JC, Burritt MF, Zinsmeister AR. Diurnal variation of serum iron, iron-binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels. *Am J Clin Pathol*. 2002;117(5):802-8. DOI: 10.1309/2YT4-CMP3-KYW7-9RK1
4. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011;4(3):177-84. DOI: 10.1177/1756283X11398736
5. UNICEF/UNU/WHO. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Programme Managers. Geneva: WHO/NHD; 2001.
6. Reducing risks, promoting healthy life: report World Health Organization. Geneva: WHO; 2002.
7. Amel Ivan E, AM. Evaluation of anaemia in booked antenatal mothers during the last trimester. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(11):2487-90. DOI: 10.7860/JCDR/2013/6370.3586
8. Arija V, Fargas F, March G. Adapting iron dose supplementation in pregnancy for greater effectiveness on mother and child health: protocol of the ECLIPSES randomized clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14(1):33. DOI: 10.1186/1471-2393-14-33
9. Lemos Ados R, Ismael LA, Boato CC. Hepcidin as a biochemical parameter for the assessment of iron deficiency anemia. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2010;56(5):596-9.
10. Patra S, Pasrija S, Trivedi S. Maternal and perinatal outcome in patients with severe anemia in pregnancy. *Intern J Gynecol Obstet*. 2020;91(2):164-5. DOI: 10.1016/j.ijgo.2005.07.008

Статья надійшла до редакції 27.05.2021

Клінічний випадок розродження вагітної з Vasa previa на фоні Placenta previa/accreta

О.В. Голяновський¹, О.О. Дядик¹, В.І. Ошовський^{1,3}, Н.Є. Гейнц², В.В. Мехедко¹, О.Ю. Качур²

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

(раніше – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика), м. Київ

²Київський обласний перинатальний центр

³МЦ «Уніклініка», м. Київ

Vasa previa (передлежання судин) характеризується передлежанням кровоносних судин пуповини, які проходять крізь плодові оболонки над внутрішнім вічком шийки матки або у безпосередній близькості від нього (до 5 см) та зв'язані з пуповинним кровотоком і знаходяться попереду передлеглої частини плода.

Фактори ризику виникнення Vasa previa – це патологія плацентації, зокрема, передлежання плаценти і низьке розташування плаценти; оболонкове прикріплення пуповини, штучне запліднення (IVF), наявність додаткової частки плаценти, двочасткова плацента, а також багатоплідна вагітність. Без попередньої діагностики Vasa previa загибель плода становить 44%, тоді як при антенатальному виявленні рівень виживання плода досягає 97%.

Сучасна стандартна клінічна практика під час вагітності з акушерськими факторами ризику щодо встановлення Vasa previa включає оцінювання стану нижнього сегмента матки та шийки матки з використанням ТВ УЗД і посиленого/кольорового доплерівського зображення. Використання додаткових сучасних методів діагностики – дуже важливий крок у проведенні диференціальної діагностики, особливо, коли додаткові структури візуалізуються у безпосередній близькості від шийки матки.

У статті описано клінічний випадок Vasa previa на фоні Placenta previa/accreta у жінки з обтяженим соматичним і акушерсько-гінекологічним анамнезом із чотирма попередньо проведеними хірургічними втручаннями на органах малого таза (лапаротомії). Представлено ведення клінічного випадку зі своєчасною діагностикою і розродженням за допомогою сучасного медикаментозного і технічного супроводу проведення донного кесарева розтину (транексамова кислота, карбетоцин, аргонплазмова коагуляція тканин). Наведено патологоанатомічні та гістологічні дані, що підтверджують діагноз.

Завдяки застосуванню сучасних методів діагностики і розродження вдалося попередити тяжкі ускладнення, насамперед геморагічні, як з боку плода, так і з боку вагітної з доволі рідкісною акушерською патологією у формі Vasa previa з оболонковим прикріпленням пуповини, Placenta previa/accreta partialis.

Ключові слова: Vasa previa, Placenta previa/accreta, ультразвукова сонографія, аргонплазмова коагуляція.

Clinical case of delivery of a pregnant woman with Vasa previa on the background of Placenta previa/accreta

O.V. Golyanovskiy, O.A. Dyadyk, V.I. Oshovsky, N.E. Geint, V.V. Mekhedko, O.Yu. Kachur

Vasa previa is characterized by the presentation of blood vessels of the umbilical cord, which pass through the amniotic sac over the inner eye of the cervix or in its immediate vicinity (up to 5 cm) and are associated with umbilical cord blood flow and are in front of the anterior part of the fetus.

Risk factors for Vasa Previa are placental pathology, in particular placenta previa and low placental location; membranous attachment of the umbilical cord, IVF, the presence of an additional share of the placenta or dichotomous placenta, as well as multiple pregnancy. Without prior diagnosis of Vasa previa, fetal mortality reaches 44%, while in antenatal detection the survival rate is up to 97%.

Current standard clinical practice during pregnancy with obstetric risk factors for Vasa previa includes assessment of the condition of the lower segment of the uterus and cervix using TVUS and enhanced / color Doppler imaging. The use of additional modern diagnostic methods is a very important step in the aspect of differential diagnosis, especially when additional structures are visualized in the immediate vicinity of the cervix.

The article describes a clinical case of Vasa previa on the background of Placenta previa / accreta in women with a burdened somatic and obstetric history and with 4 previous surgeries on the pelvic organs (laparotomy). The management of a clinical case with timely diagnosis and delivery with the help of modern medical and technical support of cesarean section (tranexamic acid, carbetocin, argon plasma tissue coagulation) is presented. Pathology and histology data confirming the diagnosis are attached as well.

Thanks to the use of modern methods of diagnosis and delivery, it was possible to prevent severe complications, primarily hemorrhagic, both from the fetus and from the pregnant woman with a rather rare obstetric pathology in the form of Vasa previa with umbilical cord membranous attachment, Placenta previa / accreta partialis.

Keywords: Vasa previa, Placenta previa / accreta, ultrasonic sonography, argon plasma coagulation.

Клинический случай родоразрешения беременной с Vasa previa на фоне Placenta previa/accreta**О.В. Голяновский, Е.А. Дядык, В.И. Ошовский, Н.Е. Гейнц, В.В. Мехедко, А.Ю. Качур**

Vasa previa (предлежание сосудов) характеризуется предлежанием кровеносных сосудов пуповины, которые проходят сквозь плодовые оболочки над внутренним зевом шейки матки или в непосредственной близости от него (до 5 см) связаны с пуповинным кровотоком и находятся впереди предлежащей части плода.

Факторы риска возникновения Vasa previa – патология плацентации, в частности, предлежание плаценты и низкое расположение плаценты, оболочечное прикрепление пуповины, искусственное оплодотворение (IVF), наличие дополнительной доли плаценты, или двулопастная плацента, а также многоплодной беременности. Без предварительной диагностики Vasa previa плодная смертность составляет 44%, тогда как при антенатальном выявлении выживаемость плода достигает 97%.

Современная стандартная клиническая практика во время беременности с акушерскими факторами риска по установлению Vasa previa включает оценку состояния нижнего сегмента матки и шейки матки с использованием ТВ УЗИ и усиленного / цветного доплеровского изображения. Использование дополнительных современных методов диагностики – очень важный шаг в аспекте проведения дифференциальной диагностики, особенно, когда дополнительные структуры визуализируются в непосредственной близости от шейки матки.

В статье описан клинический случай Vasa previa на фоне Placenta previa / accreta у женщины с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом и с четырьмя предварительно проведенными хирургическими вмешательствами на органах малого таза (лапаротомии). Представлено ведение клинического случая со своевременной диагностикой и родоразрешением с помощью современного медикаментозного и технического сопровождения проведения донного кесарева сечения (транексамовая кислота, карбетоцин, аргонеплазменная коагуляция тканей). Приведены патологоанатомические и гистологические данные, подтверждающие диагноз.

Благодаря применению современных методов диагностики и родоразрешения удалось предупредить тяжелые осложнения, прежде всего геморрагические, как со стороны плода, так и со стороны беременной с довольно редкой акушерской патологией в форме Vasa previa с оболочечным прикреплением пуповины, Placenta previa / accreta partialis.

Ключевые слова: Vasa previa, Placenta previa / accreta, ультразвуковая сонография, аргонеплазменная коагуляция.

Vasa previa (передлежання судин) характеризується передлежанням кровеносних судин пуповини, які проходять крізь плодові оболонки над внутрішнім вічком шийки матки або у безпосередній близькості від нього (до 5 см) та зв'язані з пуповинним кровотоком і знаходяться попереду передлеглої частини плода. Ці судини не захищені ані вартоновими драглими, ані тканиною плаценти, внаслідок чого легко можуть бути пошкоджені і здавлені під час вагітності, хоча більшість ускладнень відбувається з початком пологової діяльності.

Передлежання судин плодових оболонок залишається серйозним ускладненням зі значним ризиком перинатальної захворюваності та смертності внаслідок вторинної втрати крові плода з цих судин з початком пологів або у разі розриву плодових оболонок. У разі виживання новонародженого за такої кровотечі 50% з них потребують проведення гемотрансфузії. Проте вчасна пренатальна діагностика і розродження вагітних з цією патологією попереджує розвиток тяжких ускладнень з боку плода.

За даними літератури, Vasa previa – нечасте ускладнення перебігу вагітності, і його діагностують приблизно в 1:2500 вагітностей. Деякі автори зазначають ще нижчу частоту цієї патології – 1,7:10 000 вагітностей [1].

Деякі акушерські стани збільшують ризик встановлення діагнозу передлежання судин, а саме:

- патологія плацентациї, зокрема передлежання плаценти і низьке розташування плаценти;
- оболочкове прикріплення пуповини;
- штучне запліднення (IVF);
- наявність додаткової частки плаценти, або двочасткова плацента;
- багатоплідна вагітність [12].

У доступній літературі описано два варіанти передлежання судин: 1-й варіант, який асоційований з оболонковим прикріпленням пуповини; 2-й – пов'язаний з додатковою часткою плаценти, або з двочастковою плацентою. У деяких дослідженнях, які аналізували фактори ризику для Vasa previa та відношення шансів на тлі штучного запліднення, двочасткової або додаткової частки плаценти і передлежання плаценти у II триместрі вагітності, було встановлено, що ці показники відповідно становили 7,75; 22,11 та 22,86 [2]. Також деякими дослідниками було встановлено кореляційний зв'язок між оболонковим прикріпленням пуповини ближче до нижнього сегмента матки як фактора ризику для встановлення Vasa previa [3].

Без попередньої діагностики Vasa previa плодова смертність становить 44%, тоді як при антенатальному виявленні рівень виживання плода досягає 97% [4]. Однак частота захворюваності може бути занижена через складність пренатальної діагностики та неможливість точного діагностування після пологів. Vasa previa можна діагностувати у пренатальний період за допомогою ультразвуку, однак нинішні керівництва не підтримують виконання обстеження щодо цього стану [5, 6]. Знедавна Королівський австралійський та новозеландський коледж акушерів та гінекологів наполягає на необхідності проведення УЗД у II триместрі вагітності з обов'язковим визначенням місця прикріплення пуповини до плаценти при всіх одноплідних вагітностях та використання цілеспрямованого скринінгу нижнього сегмента матки за допомогою кольорової доплерографії для оцінювання передлеглих судин у вагітних високого ризику [7].

У минулому діагноз *Vasa previa* встановлювали на підставі клінічних даних і, насамперед, вагінальної кровотечі, що починалася після розриву плодових оболонок, порушення серцевого ритму плода після штучного розриву плодових оболонок, пальпації пульсуючих судин у разі вагінального дослідження під час пологів і позитивного тесту на фетальний гемоглобін у випадках допологової вагінальної кровотечі. Класичною тактикою ведення таких випадків у той час було термінове розродження шляхом кесарева розтину.

В останні роки, з удосконаленням ультразвукових досліджень (УЗД) із впровадженням доплерометричних технологій оцінювання шийки матки, починаючи з 1980 року, комплексна група дослідників дійшла висновку про високий ступінь діагностики *Vasa previa* з використанням ТВ УЗД з підтримкою чіткого посиленого/кольорового доплерометричного зображення. Це суттєво змінило підхід до пренатального встановлення *Vasa previa*, і в деяких європейських центрах відсоток пренатально встановленого діагнозу з використанням такої ультразвукової сонографічної технології сягає 91,0 % [8].

Такий підхід до діагностики також суттєво змінив материнську та неонатальну захворюваність і смертність. Результатами багатоцентрового дослідження у пацієток з пренатально підтвердженим *Vasa previa* і не підтвердженим діагнозом було встановлено значно кращі наслідки у першій групі, де виживаність новонароджених становила 97% порівняно з другою групою (44% живих новонароджених), де діагноз не було встановлено пренатально [9]. Автори підкреслили, що пренатальний діагноз і гестаційний вік у пологах є основними предикторами живонародженості у разі наявності цієї патології.

Сучасна стандартна клінічна практика під час вагітності з акушерськими факторами ризику з встановлення *Vasa previa* включає оцінювання стану нижнього сегмента матки та шийки матки з використанням ТВ УЗД і посиленого/кольорового доплерівського зображення. Сонографічне оцінювання *Vasa previa* викликає певні труднощі у деяких випадках. Використання додаткових сучасних методів діагностики – дуже важливий крок у проведенні диференціальної діагностики, особливо, коли додаткові структури візуалізуються у безпосередній близькості від шийки матки [10].

1. Передлежання петель пуповини. Іноді петлі пуповини добре візуалізуються перед передлеглою частиною плода над віссю шийки матки, навіть у разі проведення звичайної ультрасонографії. Точний діагноз передлежання пуповини вдається встановити після проведення УЗД вагітній у позиції Тренделенбурга. Іноді у таких випадках визначають оболонкове прикріплення пуповини або двочасткову плаценту [11].

2. Судини матки чи шийки матки при УЗД іноді візуалізуються близько до цервікальної вісі: дослідження за допомогою потужного/кольорового Doppler дають можливість диференціювати ці судини із судинами, що локалізуються у плодових оболонках. У таких випадках не визначають змін у плаценті та прикріпленні пуповини.

Якщо встановлено діагноз *Vasa praevia*, оцінювання ризику (фактори ризику передчасних пологів, аномалії плаценти, скорочення матки, вагінальні кровотечі) слід проводити зі щотижневим контрольним обстеженням [12].

Пацієнтам з високим ризиком передчасних пологів плановий кесарів розтин слід проводити у терміні 34–35 тиж після ранньої госпіталізації (приблизно на 30–32-у тижні гестації) та уведення кортикостероїдів для сприяння дозріванню легенів плода, тоді як у пацієнтів із низьким ризиком передчасних пологів кесарів розтин може бути відкладений до 35–37 тиж після госпіталізації приблизно на 32–34-у тижні вагітності. Отже, уведення кортикостероїдів не буде обов'язковим в останньому випадку. Слід проводити подальші огляди до кесарева розтину щотижня [13].

Клінічний випадок. Наводимо клінічний кейс, який провели співробітники кафедри акушерства та гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України (НУОЗ) імені П.Л. Шупика.

Вагітна Р., госпіталізована 13.01.2021 р. до Київського обласного перинатального центру (далі – КОПЦ), який є клінічною базою кафедри, у терміні 33–34 тиж після запліднення шляхом ДРТ за направленням приватного центру амбулаторної допомоги з крайовим передлежанням плаценти, підозрою на аномально інвазивну плаценту для спостереження та розродження.

За даними акушерсько-гінекологічного анамнезу встановлено обтяжений перебіг: 2004 р. – двобічний гідросальпікс та кіста правого яєчника, проведено лапароскопічну правосторонню цистектомію та апендектомію; 2014 р. – перша вагітність – антенатальна загибель плода у терміні 40–41 тиж і передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, проведено кесарів розтин, вилучено мертву дитину з ознаками переносування, двобічна тубектомія; 2016 р. – друга вагітність – екстракорпоральне запліднення, завмерла вагітність в рубці, перфорація матки, виконано релапаротомію, ушивання перфоративної ділянки рубця на матці; 2019 р. – третя вагітність – екстракорпоральне запліднення, монохоріальна двійня, завмерла у терміні 9–10 тиж, виконано вакуумну екстракцію плодів. Ускладнений перебіг даної вагітності – загроза переривання вагітності (ЗПВ) у 13 тиж, ретроамніотична гематома у терміні 15–16 тиж, ЗПВ у 20–21 тиж.

Обтяжений соматичний анамнез: Са щитоподібної залози, стадія II T1N0Mx, III клінічна група – виконано екстрафасціальну тиреоїдектомію; під час вагітності вживала замісну терапію L-тироксином, спадкова тромбофілія (носій гена F7, F13A1, гена Серпін1, PAL1). Тобто, у жінки в анамнезі 4 хірургічних втручання на органах черевної порожнини і малого таза – дві лапаротомічні та дві лапароскопічні операції, обтяжений акушерсько-гінекологічний і соматичний анамнез.

У КОПЦ дообстежена, за даними УЗД 14.01 встановлено діагноз: вагітність 33–34 тиж, поперечне положення плода, крайове передлежання плаценти, Placenta accreta partialis, оболонкове прикріплення пуповини, *Vasa previa* (рис. 1).

Протягом дев'яти днів отримувала гестагени (сублінгвальна форма мікронізованого прогестерону – 300 мг/добу), препарати магнію з вітаміном B₆, седативну терапію; щоденний контроль КТГ, доплерометричні дослідження (1 раз на 5 днів) з визначенням основних індексів матково-плацентарного кровотоку, які свідчили про задовільний стан плода і відсутність структур-

них змін з боку шийки матки. Також на 34-у тижні вагітності було проведено профілактику респіраторного дистресу для плода бетаметазоном (загальна доза 24 мг). За даними доплерометрії визначали задовільний стан плода, у тому числі й у судинах Vasa previa, які знаходилися над внутрішнім вічком у навколоплідних оболонках (рис. 2).

У терміні 35–36 тиж почав турбувати біль внизу живота, крижах з підвищенням тону матки та вкороченням шийки матки. Тому було вирішено провести дострокове розродження у зв'язку з Vasa previa та Placenta previa/ accreta partialis (висока вірогідність розриву плодових оболонок, розвитку кровотечі й загибелі плода). 23.01.21 р. проведено нижньо-серединну лапаротомію, кесарів розтин у дні матки поперечним розрізом. Вилучено живого доношеного хлопчика з масою тіла 2200,0 г, зріст – 50 см з оцінкою 6/7 балів за шкалою Apgar (переданий під нагляд і лікування неонатолога).

З метою зменшення об'єму крововтрати проведено білатеральне перев'язування маткових судин і анастомозу з яєчниковими судинами. Медикаментозна профілактика геморагічних ускладнень (транексамова кислота – 1,0 г; карбетоцин – 100 мкг – внутрішньовенно), висічення міометрія з ділянкою Placenta accreta, метропластика, оброблення плацентарної ділянки аргоноплазмовим факелом у режимі «Фульгур» (рис. 3), роз'єднання спайок у зв'язку із поширеним спайковим процесом органів черевної порожнини. Загальна крововтрата становила 740,0 мл. Перевірка післяпологового періоду – без ускладнень, загоєння післяопераційної рани рег рітам.

Наводимо два фото макропрепарату посліду, що підтверджують оболонкове прикріплення пуповини, Vasa previa, Placenta previa з розгалуженими судинами, які проходять у плодових оболонках (рис. 4, 5), а та-

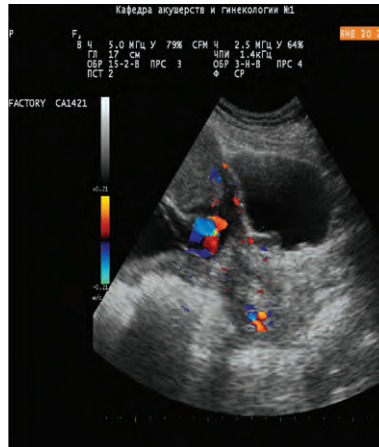


Рис. 1. За даними КДК – Vasa previa, Pl. previa/accreta partialis, оболонкове прикріплення пуповини

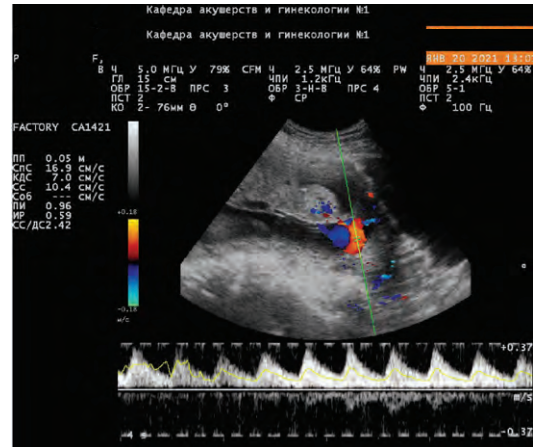


Рис. 2. Задовільний стан плода за даними доплерометричних індексів в артерії пуповини Vasa previa

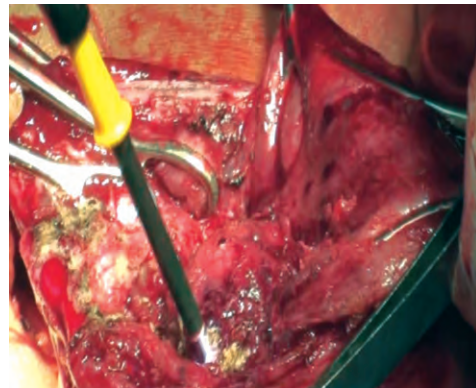


Рис. 3. Оброблення плацентарної площадки з частковим Placenta accreta аргоновим факелом у режимі «Фульгур»

кож дегенеративно-дистрофічні зміни у ворсинах плаценти, що підтверджує діагноз Vasa previa з ознаками порушеного ангиогенезу, морфологічними проявами хронічної компенсованої плацентарної недостатності.

На патологістологічних препаратах представлено навколоплідні оболонки з розгалуженими судинами після місця прикріплення пуповини і дегенеративно-дистрофічними змінами термінальних ворсин плаценти з крововиливами у міжворсинчасті простори, що свідчить про морфологічні ознаки хронічної плацентарної недостатності (рис. 6, 7).

Обговорення клінічного випадку. Передлежання судин, які проходять у плодових оболонках над віссю шийки матки, трапляється в 1% одноплідних вагітностей, у 7% дихоріальних двоєн, у 15% монохоріальних двоєн та у 28% – при трійні. За даними літератури, частота передлежання судин у разі застосування ДРТ приблизно у 10 разів вища, ніж за спонтанної вагітності, й становить 1:300.

У наведеному випадку проведено штучне запліднення з оболонковим прикріплен-



Рис. 4. Послід з оболонковим прикріпленням пуповини

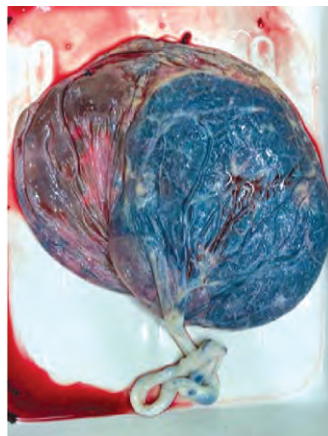


Рис. 5. Послід з Vasa previa

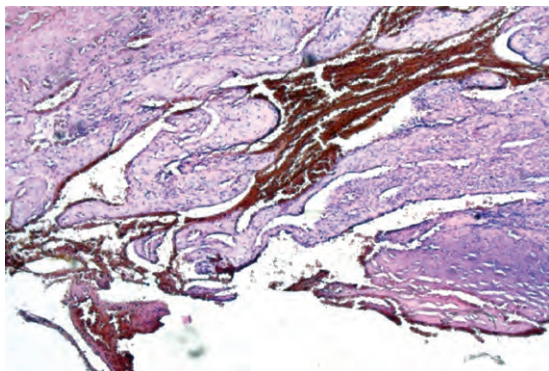


Рис. 6. Навколоплідні оболонки з судинами. Розгалужені судини після місця прикріплення пуповини: скупчення судин синусоїдального типу різного розміру, різко повнокровних, з явищами стазу, окремі з них аневризматично розширені. Ендотелій судин нерівномірно набряклий, вогнищезо дегенеративно змінений. Спостерігаються ознаки неангіогенезу з формуванням судин за типом мальформації. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 50$

ням пуповини, Vasa previa і Placenta previa/accreta partialis, що підтверджує підвищений ризик виникнення цієї патології на тлі застосування ДРТ і узгоджується з даними літератури [2,3,15].

Vasa previa може мати катастрофічні наслідки для життя плода та новонародженого. Існує всього декілька пренатальних станів, які при вчасному діагностуванні методом УЗД значно підвищують виживаність дітей. Виключення судин, що передлежать, займає менше хвилини та повинно обов'язково входити у стандарти скринінгового обстеження.

Найнебезпечнішим ускладненням Vasa previa є смерть плода внаслідок розриву судин з плодовою кровотечею. У більшості випадків пошкодження судин відбувається одночасно з розривом оболонок. Переважно місце розриву оболонок та судин збігається, але можливий розрив судин на відстані від місця розриву оболонок або навіть без їхнього розриву. Зустрічаються відтерміновані плодови кровотечі (12 год та більше після розриву оболонок) через подальший розрив оболонок при просуванні плода у процесі пологів [6, 7].

Беручи до уваги об'єм циркулюючої крові у плода (80–110 мл/кг), кровотеча з судин, що передлежать, вимагає екстреного кесарева розтину, позаяк втрата плодом вже 100 мл крові може призвести до розвитку геморагічного шоку та смерті плода/новонародженого. Підступна риса такої кровотечі – незмінний стан матері. Перинатальна смертність від кровотечі із недіагностованих судин, що передлежать, – 50–100% [7].

Правильно встановлений діагноз цієї нечастої акушерської патології за даними УЗД з проведенням доплерометрії дозволяє вчасно визначити термін розродження таких вагітних до розриву плодових оболонок і кровотечі. Саме тому у наведеному клінічному випадку вимушено був проведений донний кесарів розтин у терміні 35–36 тиж, зважаючи на симптоми загрози передчасних пологів з можливим передчасним розривом плодових оболонок, що неминуче призвело б до фатальних наслідків для пло-

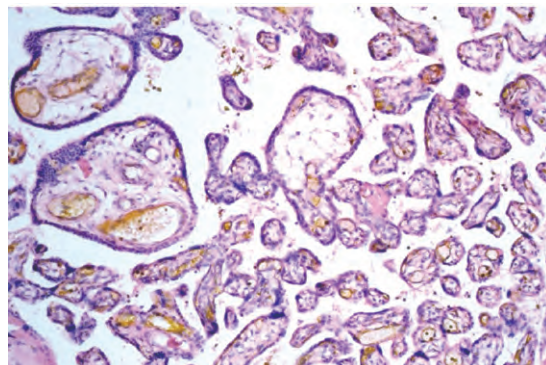


Рис. 7. У тканині зрілої плаценти ознаки повнокров'я, набряку, ділянки фібриноїдного некрозу, крововиливи у міжворсинчасті простори. Нерівномірна та вогнищеза проліферація синцитіотрофобласта. Окремі ворсини збільшені у розмірах, вакуолізовані, з дегенеративними змінами. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 50$

да. Згідно з рекомендаціями NICE 27b від 2018 р. (Vasa Praevia: Diagnosis and Management – Green-top Guideline 27b) оптимальними термінами розродження вважають 34–36 тиж [12].

Уточнення звітних даних про Placenta accreta у міжнародній літературі почалося нещодавно з розроблення системи градації клінічної діагностики Placenta Accreta Spectrum (PAS). Класифікація була розроблена та розглянута членами консенсус-панелі FIGO Placenta Accreta Spectrum Diagnosis and Management Expert [9].

Існуючі на сьогодні різні підходи до лікування та профілактики геморагічних ускладнень на тлі PAS розроблені недостатньо і потребують удосконалення з прогнозуванням їхнього розвитку та впровадженням покровоного алгоритму дій у разі наявності даної патології. Тому важливе практичне значення має доповнювати діагностика і алгоритм розродження таких вагітних залежно від глибини інвазії плацентарної тканини в міометрії [15].

На клінічних базах кафедри акушерства та гінекології №1 НУОЗ імені П.Л. Шупика розроблені діагностичні критерії PAS (за даними ультразвукового, доплерометричного та МРТ-досліджень) та алгоритм проведення донного кесарева розтину у разі часткового прирощення плаценти (Pl. accreta partialis) з використанням інноваційних технологій (перев'язування магістральних судин матки, аргоноплазмова коагуляція плацентарної площадки з проведенням метрoplastики; уведення транексамової кислоти і карбетоцину внутрішньовенно), що дозволило нам зберегти репродуктивний орган і мінімізувати крововтрату.

ВИСНОВКИ

1. Широке впровадження допоміжних репродуктивних технологій збільшує майже у 10 разів вірогідність розвитку Vasa previa і Placenta previa/accreta (1:300) порівняно з природною вагітністю (1:2700).

2. Виділення факторів ризику *Vasa previa* і *Pl. previa/accreta* зі своєчасною сучасною діагностикою цієї патології (УЗД з доплерометрією, МРТ) дозволяє профілакувати перинатальну і материнську захворюваність та смертність.

3. Оптимальним терміном розродження у разі наявності *Vasa previa* є 34–36 тиж за неускладненого перебігу вагітності й після попереднього проведення курсу лікування кортикостероїдами.

4. Отже, за даного конкретного випадку нам вдалося попередити тяжкі ускладнення, насамперед геморагічні, як з боку плода, так і з боку вагітної з доволі рідкісною акушерською патологією у формі *Vasa previa* з оболонковим прикріпленням пуповини, *Placenta previa/accreta partialis*, з впровадженням інноваційної методики проведення донного кесарева розтину з використанням медикаментозної підтримки і технічного супроводу.

Відомості про авторів

Голяновський Олег Володимирович – Кафедра акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04107, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: golyanovskiyoleg@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Дядик Олена Олександрівна – Кафедра патологічної та топографічної анатомії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04107, м. Київ, вул. Багговутівська, 1; тел.: (050) 470-22-37. *E-mail: alena0566@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9912-4286

Ошовський Віктор Іванович – Медичний центр «Уніклініка», Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04107, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (096) 816-27-90. *E-mail: pyrhospr@gmail.com*

Гейнц Наталя Євгенівна – КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр», 04107, м. Київ, вул. Багговутівська, 1; тел.: (044) 483-15-44. *E-mail: oblroddom.adm@gmail.com*

Мехедко Віктор Володимирович – Кафедра акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04107, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: docmekhedko@gmail.com*

Качур Олександр Юрійович – КНП КОР Київський обласний перинатальний центр, 04107, м. Київ, вул. Багговутівська, 1; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: oblroddom.adm@gmail.com*

Information about the authors

Golyanovskiy Oleg V. – Department of Obstetrics and Gynecology №1 PL Shupyk National Healthcare University of Ukraine; 04107, Kyiv, 9 Dorohozhytska Str.; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: golyanovskiyoleg@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Dyadyk Olena O. – Department of pathological and topographic anatomy PL Shupyk National Healthcare University of Ukraine; 04107, Kyiv, 1 Baggoutovska Str.; tel.: (050) 470-22-37. *E-mail: alena0566@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9912-4286

Oshovskiy Viktor I. – Medical Center «Uniklinika», PL Shupyk National Healthcare University of Ukraine; 04107, Kyiv, 9 Dorohozhytska Str.; tel.: (096) 816-27-90. *E-mail: pyrhospr@gmail.com*

Heints Natalia Ye. – Kyiv Regional Perinatal Center, 04107, Kyiv, 1 Baggoutovska Str.; tel.: (044) 483-15-44. *E-mail: oblroddom.adm@gmail.com*

Mehedko Viktor V. – Department of Obstetrics and Gynecology №1 PL Shupyk National Healthcare University of Ukraine; 04107, Kyiv, 9 Dorogozhytska Str.; tel.: (044) 489-35-64. *Email: docmekhedko@gmail.com*

Kachur Oleksandr Yu. – Kyiv Regional Perinatal Center, 04107, Kyiv, 1 Baggoutovska Str.; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: oblroddom.adm@gmail.com*

Сведения об авторах

Голяновский Олег Владимирович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: golyanovskiyoleg@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Дядык Елена Александровна – Кафедра патологической и топографической анатомии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Баггоутовская, 1; тел.: (050) 470-22-37. *E-mail: alena0566@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9912-4286

Ошовский Виктор Иванович – Медицинский центр «Униклиника», Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (096) 816-27-90. *E-mail: pyrhospr@gmail.com*

Гейнц Наталия Евгеньевна – КНП КОР Киевский областной перинатальный центр, 04107, г. Киев, ул. Баггоутовская, 1; тел.: (044) 483-15-44. *E-mail: oblroddom.adm@gmail.com*

Мехедко Виктор Владимирович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: docmekhedko@gmail.com*

Качур Александр Юрьевич – КНП КОР «Киевский областной перинатальный центр», 04107, г. Киев, ул. Баггоутовская, 1; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: oblroddom.adm@gmail.com*

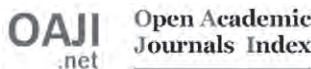
ПОСИЛАННЯ

- Golyanovskiy O.V. et al. Hemorrhages in the practice of obstetrician-gynecologist. Kyiv: Polyprint; 2013. 240 p.
- Oyelese Y, John C, Smulian C. Placenta previa, placenta accrete, and vasa previa. *Obstet Gynecol.* 2016;107:927-41.
- Oyelese Y, Catanzarite V, Prefumo F, Lashley S, Schachter M, Tovbin Y, Goldstein V, Smulian JC. Vasa previa: The impact of prenatal diagnosis on outcomes. *Obstet Gynecol.* 2014;103:937-42.
- Society of Maternal-Fetal (SMFM) Publication Committee; Sinkey RG, Odibo AO, Dashe JS. #37: diagnosis and management of vasa previa. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(5):615-9.
- Ruiter L, Kok N, Limpens J, Derks JB, de Graaf IM, Mol BWJ, Pajkrt E. Incidence of and risk indicators for vasa praevia: a systematic review. *BJOG.* 2016;123(8):1278-87.
- Gagnon RL, Morin L, Bly S, Butt K, Cargill YM, Denis N, Hietala-Coyle MA, Lim KI, Ouellet A, Raciot MH, Salem S. Diagnostic Imaging Committee, Hudon L, Basso M, Bos H, Delisle MF, Farine D, Grabowska K, Menticoglou S, Mundle W, Murphy-Kaulbeck L, Pressey T, Roggensack A, Maternal Fetal Medicine Committee. Guidelines for the management of vasa previa. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;31(8):748-60.
- Ganon R. No. 231-guidelines for the management of Vasa Previa. *J Obstet Gynecol Can.* 2017;39(10):e415–e412.
- Gianopoulos J, Carver T, Tomich PG, Karlman R, Gadwood K. Diagnosis of vasa previa with ultrasonography. *Obstet Gynecol.* 1987 Mar;69(3 Pt 2):488-91.
- Sepuvelde W. Velamentous Insertion of the Umbilical Cord. A first-trimester sonographic screening study. *J Ultrasound Med.* 2016;25:963-8.
- Nomiyama M, Toyota Y, Kawano H. Antenatal diagnosis of velamentous umbilical cord insertion and vasa previa with color Doppler imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;12:426-9.
- Swank ML, Garite TJ, Maurel K, Das A, Perlow JH, Combs CA, Fishman S, Vanderhoeven J, Nageotte M, Bush M, Lewis D. The Obstetric Collaborative Research Network. Vasa previa: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):223. e1–6.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2011) Placenta praevia, placenta praevia accrete and vasa praevia: diagnosis and management. Guideline No. 27. 2015. Guidelines and Audit Committee of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London.
- Robinson BK, Grobman WA. Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with vasa previa. *Obstet Gynecol.* 2016;117(3):542-9.
- Sinkey RG, Odibo AO. Vasa previa screening strategies: decision and cost effectiveness analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(4):522–9.
- Jauniaux E, Ayres-de-Campos D; for the FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Introduction. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;140:261-4.
- Jauniaux E, Collins SL, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: Pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218:75-87.
- Collins SL, Stevenson GN, Al-Khan A, et al. Three-dimensional power doppler ultrasonography for diagnosing abnormally invasive placenta and quantifying the risk. *Obstet Gynecol.* 2015;126:645-53.

Стаття надійшла до редакції 26.05.2021

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)
- Hinarj



Труднощі терапії аеробного вагініту і шляхи їхнього подолання

I. В. Кузнєцова*

Патологічні виділення зі статевих шляхів й інші ознаки дискомфорту зовнішніх статевих органів є частою причиною звернення до гінеколога. Причиною цих порушень у більшості випадків виявляється вульвовагінальна інфекція, що супроводжується (вагініт) або не супроводжується (вагіноз) лейкоцитарною реакцією. Способи лікування вульвовагінальної інфекції представлені переважно місцевою терапією або системними засобами з високовибірковою антимікробною дією. Оскільки значна частина вагінітів має змішане полімікробне походження, то і лікування їх повинно бути комплексним, що визначає можливість призначення топічних лікарських засобів, які містять кілька компонентів широкого спектра дії. Разом з тим складність діагностики і витрати часу на її проведення дозволяють говорити про доцільність емпіричної терапії вульвовагінітів, які супроводжуються вираженою клінічною симптоматикою.

Ключові слова: вульвовагініт, аеробний вагініт, вульвовагінальний кандидоз, мікробіота піхви, змішана вульвовагінальна інфекція, терапія вульвовагінітів.

Difficulties in therapy of aerobic vaginitis and ways to overcome them

I. V. Kuznetsova

Pathological discharge from the genital tract and other signs of discomfort of the external genitalia are a common cause of a visit to the gynecologist. The cause of these disorders in most cases is vulvovaginal infection, accompanied (vaginitis) or not accompanied (vaginosis) by leukocyte reaction. Methods for treating vulvovaginal infection are predominantly local therapy or systemic agents with highly selective antimicrobial activity. Since a significant part of the vaginitis is of mixed polymicrobial origin, treatment should be complex, which determines the possibility of prescribing topical medicines containing several components of a wide spectrum of action. At the same time, the complexity of diagnosis and the time spent on it allow one to talk about the advisability of empirical therapy of vulvovaginitis, accompanied by severe clinical symptoms.

Keywords: vulvovaginitis, aerobic vaginitis, vulvovaginal candidiasis, vaginal microbiota, mixed vulvovaginal infection, vulvovaginitis therapy.

Трудности терапии аеробного вагинита и пути их продления

И. В. Кузнєцова

Патологические выделения из половых путей и другие признаки дискомфорта наружных половых органов являются частой причиной обращения к гинекологу. Причиной этих нарушений в большинстве случаев оказывается вульвовагинальная инфекция, сопровождающаяся (вагинит) или не сопровождающаяся (вагиноз) лейкоцитарной реакцией. Способы лечения вульвовагинальной инфекции представлены преимущественно местной терапией или системными средствами с высокоизбирательным антимикробным действием. Поскольку значительная часть вагинитов имеет смешанное полимикробное происхождение, то и лечение их должно быть комплексным, что определяет возможность назначения топических лекарственных средств, содержащих несколько компонентов широкого спектра действия. Вместе с тем сложности диагностики и затраты времени на ее проведение позволяют говорить о целесообразности эмпирической терапии вульвовагинитов, сопровождающихся выраженной клинической симптоматикой.

Ключевые слова: вульвовагинит, аэробный вагинит, вульвовагинальный кандидоз, микробиота влагалища, смешанная вульвовагинальная инфекция, терапия вульвовагинитов.

Вульвовагініти – це один з найбільш частих приводів для звернення до акушера-гінеколога жінок всіх вікових категорій у зв'язку із наявністю патологічних вагінальних виділень, подразненням, набряком шкіри статевих органів і слизової оболонки піхви, іншими місцевими симптомами. Нездоровий спосіб життя і безконтрольне, часто без поради лікаря, застосування антибактеріальних засобів призвели до зростання поширеності вульвовагінітів і їхніх рецидивів. Ця негативна тенденція охопила всі групи пацієнок, у тому числі дівчаток у пременопаузі, вагітних, жінок у постменопаузі. Недооцінювання ситуації медиками, які нерідко беруть на себе відповідальність призначити

терапію тільки за анамнезом, без огляду і обстеження («лікування по телефону»), має погані наслідки, оскільки це пов'язується із неадекватною терапією і перетворенням відносно легко розв'язуваної задачі у неперекорну проблему [1].

З іншого боку, рутинна клінічна практика грішить як необгрунтованим призначенням антибіотиків без наявності до того серйозних показань, так і тривалим, далеко не завжди необхідним пошуком «головного винуватця» запального процесу, що відкладає початок терапії на невизначений час, сприяє хронізації запалення, зниженню імунного захисту слизових оболонок і, як наслідок, збільшенню ризику висхідної інфекції.

Світовий досвід діагностики та лікування вульвовагінальної інфекції узагальнено у відповідних міжнародних і національних посібниках, які, без сумніву, можуть бути запропоновані в якості основного документа для прийняття правильних клінічних рішень практикуючими лікарями. Але в щоденній практиці лікар постійно стикається з необхідністю швидкого полегшення симптомів вульвовагініту ще до отримання розгорнутого мікробіологічного аналізу.

Чи існує, за аналогією з емпіричною терапією запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ), емпірична терапія вульвовагінітів?

Доцільність проведення емпіричної терапії вульвовагінітів обґрунтовується наступними аргументами. По-перше, таке лікування виконує головну мету будь-якого медичного втручання – якомога більш раннє купірування болісних симптомів. По-друге, діагностика вульвовагінітів далеко не така проста, як іноді видається, і повністю покласти на її результат можна не завжди. По-третє, при правильному «попаданні» емпірична терапія забезпечить максимально швидке одужання і, отже, зниження ризику висхідної інфекції.

Але для здійснення такого роду терапії лікарський засіб має відповідати кільком вимогам. Перша з них – спектр дії лікарського засобу повинен перекривати максимально можливу кількість потенційних збудників. Друга – він повинен сприяти швидкому полегшенню болісних симптомів хвороби. Третя – лікарський засіб має бути максимально нейтральним по відношенню до нормальної мікрофлори та епітеліальних клітин піхви, а також безпечним для макроорганізму.

Ключовим моментом вибору лікарського засобу для емпіричної терапії вульвовагінітів є його ефекти щодо нормальної і патогенної вагінальної мікрофлори. Вульвовагініти належать до інфекційних запальних хвороб слизової оболонки піхви, причиною яких може стати практично будь-який мікроорганізм. Серед захворювань, пов'язаних з вульвовагінальною інфекцією, переважають бактеріальний вагіноз (40–50%), кандидозний вульвовагініт (17–39%) і трихомонадний вагініт (15–20%) [2].

Бактеріальний вагіноз (БВ) не належить до вульвовагінітів, оскільки не супроводжується запальною реакцією, симптоми його пов'язані з патологічними виділеннями зі статевих шляхів, вони не спричинюють вираженого страждання і не вимагають негайної допомоги. Трихомонадний вагініт класифікується як інфекція, що передається статевим шляхом і теж не обговорюється у контексті емпіричної терапії, оскільки у разі належної діагностики виявляється безпосередньо у процесі першого звернення пацієнтки до лікаря (мікроскопія нативного мазка).

Емпірична терапія вульвовагінального кандидозу (ВВК), навпаки, можлива з огляду на завжди симптомний перебіг, а також з причини діагностичних труднощів при виявленні інфекту. Вульвовагінальний кандидоз спричинюють дріжджоподібні гриби роду *Candida*, серед яких домінує *C. albicans*; з *Candida ne-albicans* найбільш часто виявляють *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*. Частота виявлення *Candida ne-albicans* широко варіює у різних регіонах і різних популяціях та становить від 10 до 80% [3].

Лабораторна діагностика ВВК включає світлову мікроскопію нативних препаратів або мікроскопію мазків, забарвлених за Грамом, і культуральне дослідження (посів матеріалу на поживне середовище). При класичному варіанті ВВК гриби є монозбудником, і у виділеннях піхви при фарбуванні за Грамом виявляються такі ознаки [4]:

- вагінальний епітелій переважно поверхневих шарів, але пропорційно тяжкості вагініту можуть зустрічатися проміжні і навіть парабазальні клітини;
- лейкоцитарна реакція від помірної (10–15 лейкоцитів у полі зору) до різко вираженої (30–50 і більше лейкоцитів у полі зору);
- загальна кількість мікроорганізмів помірна або велика;
- домінують морфотипи лактобацил, наявні дріжджові клітини, фрагменти псевдоміцелію з бластоспорами.

При культуральному дослідженні загальна кількість мікроорганізмів не перевищує 8 lg КУО/мл, дріжджові гриби наявні у титрі більше 4 lg КУО/мл, лактобацили виявляються у титрі більше 6 lg КУО/мл.

При неускладненому ВВК для підтвердження діагнозу досить позитивних результатів мікроскопії, але практика свідчить, що мікроскопія не завжди дозволяє виявити *Candida*-інфекцію. Саме тому передбачений культуральний метод діагностики, який рекомендується для обстеження жінок з клінічними симптомами ВВК при негативних результатах мікроскопії, а також для видової ідентифікації збудника (*C. albicans* або *ne-albicans*) у ситуаціях рецидиву ВВК [1]. Однак культуральний метод діагностики потребує не тільки фінансових витрат, але і часу, протягом якого пацієнтка не повинна бути без лікування.

Крім ВВК, яскраву клінічну маніфестацію дають зміни запалення, що виникли у результаті непомірно зростаючої аеробної умовно-патогенної мікрофлори (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*), – цей вид захворювання піхви має назву аеробного вагініту (АВ). У вітчизняній літературі для позначення інфекційно-запального нетрансмісивного захворювання піхви, зумовленого дією умовно-патогенних мікроорганізмів (аеробних і факультативно-анаеробних), застосовується також термін «неспецифічний вагініт» [5].

Поширеність аеробного і неспецифічного вагініту явно недооцінена. Ці форми запальних захворювань піхви є причиною понад 10 мільйонів звернень по амбулаторну допомогу на рік. На неспецифічний вагініт страждають, за різними оцінками, від 10 до 29% пацієнток репродуктивного віку, які звернулися до акушерсько-гінекологічної клініки і клініки планування сім'ї [6], його частота значно зростає серед жінок з патологічними вагінальними виділеннями.

Діагноз неспецифічного (опортуністичного, аеробного) вагініту встановлюється на підставі мікроскопії вагінального виділення, забарвленого за Грамом, за наявності таких ознак [4]:

- вагінальний епітелій представлений поверхневими і проміжними клітинами, можуть зустрічатися парабазальні клітини;

- наявна лейкоцитарна реакція (більше 10 лейкоцитів у полі зору) різного ступеня вираженості;
- загальна кількість мікроорганізмів помірна;
- лактобацили відсутні або їхня кількість різко знижена;
- переважають морфотипи умовно-патогенної мікрофлори – коліформні палички або грампозитивні коки.

Діагностика АВ також має певні труднощі. Мікроскопія дозволяє виявити лейкоцитарну реакцію, але не дає можливості точно встановити природу збудників. Оптимальним способом підтвердження аеробного дисбіозу (у поєднанні з лейкоцитарною реакцією аеробний дисбіоз трактується як АВ) вважається метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), який регламентований стандартами надання медичної допомоги у переліку лабораторних досліджень для діагностики запальних захворювань вульви і піхви. Але виконання цієї технології вимагає деякого часу (мінімум два дні), отже, призначення емпіричної терапії у випадках АВ, який завжди перебігає з клінічними симптомами, так само актуальне, як і при ВВК.

Детальна діагностика вульвовагінальних інфекцій, безперечно важлива при хронічних формах запальних захворювань, коли підбір антимікробної терапії залежно від виявленого збудника стає запорукою її ефективності. При гострих симптомних вагінітах пошук головного винуватця запалення не настільки важливий, як швидкий початок лікування.

Додатковим аргументом на користь емпіричної терапії є та обставина, що високотехнологічні діагностичні методи не завжди доступні і не завжди дають можливість встановити першопричину вульвовагініту. Виявлення надмірного росту умовно-патогенних мікроорганізмів – грибів і бактерій – ще не привід покласти провину у розвитку запалення на домінуючий вид. Мабуть, учасниками процесу стають усі штами, які формують біоплівку і які визначають її патогенний характер.

Поняття мікробної біоплівки з'явилося відносно недавно, і зараз її трактують як надклітинну систему, що складається з мікробних клітин і асоційованого з ними позаклітинного полімерного матриксу. У біоплівці по-іншому, порівняно з чистими культурами бактерій, перебігають їхні фізіологічні процеси, у тому числі продукування метаболітів і біологічно активних речовин. Мікробне угруповання організовує єдину генетичну систему у вигляді плазмід – кільцевих ДНК, що несуть поведінковий код для членів біоплівки, що забезпечують трофічні, енергетичні та інші зв'язки між собою і зовнішнім світом. Взаємозв'язок угруповання із зовнішнім світом визначається як соціальна поведінка (quorum sensing) мікроорганізмів, реакція яких на зміну умов навколишнього середовища в біоплівці істотно відрізняється від реакції кожного окремого виду в монокультурі. Організоване таким чином угруповання забезпечує фізіологічну і функціональну стабільність, а отже – є запорукою конкурентного виживання в екологічній ніші.

Як і в інших органах, у піхві ми маємо справу з біоплівкою, що включає у переважній більшості компо-

ненти автохтонної мікробіоти, властивої людині, яка специфічно переходить у патогенний стан за участю постійних агентів та інших періодично активних членів угруповання. Біоплівки, що містять *Candida*, створюють умови для збереження грибкової інфекції та її рецидивів [7], часто взаємодіючи з іншими мікроорганізмами. У 15–40% спостережень ВВК виявляється бактеріальна суперінфекція, хоча, як правило, у клінічній картині переважають симптоми кандидозу [8, 9]. У 20–34% випадків рецидиву ВВК полімікробні біоплівки, крім *Candida*, містять такі патогенні мікроорганізми, як *S. agalactiae* або *Gardnerella vaginalis* [10]. У цілому інфекції уrogenітального тракту переважно являють собою варіанти полімікробного запалення.

Подібне уявлення про мікробіоценоз дозволяє зрозуміти труднощі, що виникають при лікуванні вагінітів. Першою причиною невдач терапії стає наполеглива діагностика «модних» інфекцій (хламідії, мікоплазми, уреapлазми, гарднерела, мобілунокс, герпес-вірус) при ігноруванні патогенного потенціалу автохтонної мікрофлори. Другою причиною є труднощі у доставці ліків до вогнища запалення. Третя, поки маловідома клініцистам причина, – колективна опірність антибіотикам та іншим впливам організованої у біоплівку мікробіоти. Отже, лікування захворювань полімікробного походження, коли чутливість до антибіотиків мікроорганізмів, асоційованих у біоплівку, не відповідає такій, яка визначена у лабораторних тестах на клінічних ізолятах чистих культур бактерій, завжди несе в собі елемент емпіризму.

Лікування ВВК включає системні засоби (флуконазол, ітраконазол) або препарати місцевої дії: полієнові антимікотики (ністатин, натаміцин), азоли (бутоконазол, ізоконазол, ітраконазол, кетоназол, клотримазол, міконазол, сертаконазол, еконазол) [11]. Ефективність перелічених груп препаратів еквівалентна, що було продемонстровано в систематичному огляді 19 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які порівнюють методи топічної і пероральної терапії антимікотиками [12]. Купірування симптомів ВВК у більшості випадків відбувається за 2–3 дні, ерадикація збудників – за 4–7 днів [13]. Але при ускладненому ВВК, у тому числі тяжкому вагініті, слід збільшити тривалість терапії. Місцеві засоби в таких ситуаціях застосовуються протягом 10–14 днів.

Candida albicans, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* практично завжди чутливі до азолових антимікотиків, на відміну від них *C. glabrata* відрізняється дозозалежною чутливістю або повною резистентністю, а штами *C. krusei* завжди резистентні до азолів [14]. При виявленні *Candida ne-albicans*-резистентних штамів рекомендується місцеве лікування полієновими антимікотичними засобами [15], рекомендована добова доза ністатину у таких ситуаціях відповідає 100 000 ОД, а тривалість застосування може бути збільшена до 21 дня у випадках рецидиву ВВК (частота епізодів не менше чотирьох протягом року).

Лікування аеробного вагініту передбачає призначення антибіотиків широкого спектра дії, до яких чутливі потенціальні збудники. При всьому різноманітті даних лікарських засобів їхній вибір невеликий,

оскільки лікування локального запалення, доступного для місцевої терапії, не повинно проводитися препаратами системної дії.

У зв'язку з цим заслуговують на увагу антибіотики, що входять до складу препарату для місцевої терапії Поліжинакс, – неоміцин, поліміксин В і ністатин. Антибіотик групи аміноглікозидів неоміцин (35 000 МО у складі Поліжинаксу) активний щодо більшості грамозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі коринебактерій, *S. aureus*, *Mycobacteria tuberculosis*, *Enterococcus faecium*, *E. coli*, *Enterobacter aerogenus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, а також *Proteus vulgaris* і *Ureaplasma urealyticum*. Важливо зауважити, що такий значущий збудник інфекційних захворювань статевих органів, як *S. aureus*, зберігає високу чутливість до Поліжинаксу навіть у розведенні препарату 1:100 [16]. Поліпептидний антибіотик поліміксин В (35 000 МО у складі Поліжинаксу) чинить активну дію щодо грамнегативних бактерій, таких, як *Pseudomonas aeruginosa*, виключаючи протей і нейсерії.

Навіть за відсутності клінічних і лабораторних ознак ВВК лікування антибіотиками може призвести до розвитку симптомів кандидозу у випадках попередньої колонізації піхви грибами. Тому додатковою перевагою Поліжинаксу є наявність у його складі полієнового антибіотика ністатину. Спектр дії ністатину як антимікотичного засобу досить широкий і включає в себе не тільки *C. albicans*, але і *ne-albicans*-популяції. Відповідно Поліжинакс може бути застосований для емпіричної терапії вагінітів, позаяк він є ефективним засобом у лікуванні мікроорганізмів, що спричиняють ВВК, аеробний вагініт і змішані інфекції [17].

Висока **мікробіологічна ефективність** препарату Поліжинакс, що охоплює широкий спектр мікроорганізмів, підтверджена у недавньому дослідженні [18], проведеному серед жінок репродуктивного віку з вульвовагінітами, спричиненими аеробною і змішаною мікрофлорою. У результаті 12-денного курсу терапії відбулися повна елімінація аеробів – *Enterobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, грибів роду *Candida*, а також виражене пригнічення росту *U. urealyticum*.

Протизапальна ефективність Поліжинаксу досягається не шляхом пригнічення запальної реакції, як це відбувається при проведенні глюкокортикоїдної терапії, а за допомогою швидкої елімінації патогенних збудників. Застосування глюкокортикоїдів при інфекційних захворюваннях не має обґрунтування, оскільки запальна реакція є необхідним компонентом відповіді слизової оболонки на пошкодження, і її пригнічення може стати підставою для персистенції мікроорганізмів, не чутливих до антибіотиків, що вводяться. Протизапальний ефект Поліжинаксу не пов'язаний з пригніченням імунної відповіді, але при цьому він досить виражений: зниження експресії протизапальних цитокінів інтерлейкіну-8 та фактора некрозу пухлини альфа досягає того самого рівня, що спостерігається і при використанні комбінації антибіотиків з преднізолоном [19].

Треба зауважити, що при порівнянні протизапальної ефективності, вимірної *in vitro* за рівнем цитокінів, Поліжинакс має великий потенціал з погляду за-

вершення запальної реакції *in vivo*: після закінчення 12-денного курсу лікування лейкорея припинялась у 100% пацієнок, які використовували Поліжинакс, порівняно з 93,3% хворих, які застосовували комбінацію антибіотиків з преднізолоном [20]. Ступінь зниження вираженості лейкоцитарної реакції також достовірно відрізнявся на користь Поліжинаксу.

Однією з головних цілей емпіричної терапії вульвовагінітів є швидке полегшення симптомів вагініту. У складі Поліжинаксу наявні субстанції, що забезпечують даний ефект: соєва олія і диметикон. Функції диметикону, гідрофобної полімерної речовини з низьким поверхневим натягом, не обмежуються протизапальним ефектом. Будучи адсорбентом і справляючи захисну дію на слизові оболонки, диметикон нейтралізує токсини, що продукуються патогенними бактеріями, і покращує функціональні властивості епітеліоцитів.

Клінічна ефективність Поліжинаксу підтверджена численними дослідженнями [18, 20, 21]. Зменшення клінічних симптомів (біль, печіння, свербіж) спостерігається вже з першого дня терапії. На другий день лікування збереження симптомів відзначають менше третини пацієнок, а до кінця 12-денного курсу спостерігається повний клінічний ефект.

На особливу увагу заслуговують питання лікування вагітних, які являють собою особливо уразливий контингент щодо розвитку вульвовагінальних інфекцій. Поширеність ВВК під час вагітності перевищує її у невагітних жінок у 2–4 рази [22], а різні асоціації грамозитивної і грамнегативної мікрофлори переважають у породіль із септичними післяпологовими ускладненнями [23]. Пероральні препарати під час вагітності не рекомендуються; для лікування аеробних і змішаних вагінітів застосовують локальні антибіотики або антисептики. Поліжинакс як лікарський засіб для місцевого застосування дозволений до застосування у II і III триместрах вагітності. Оптимальним способом лікування ВВК вважаються натаміцин або ністатин. Незважаючи на те що після закінчення I триместра допустимо інтравагінальне застосування азолів, полієнові антимікотики залишаються кращими, тому що у вагітних підвищена поширеність ВВК, спричинених *Candida ne-albicans*.

Так, якщо у популяції в цілому серед причин ВВК переважають *C. albicans*, то під час вагітності вони виявляються у 52,2% спостережень, вступаючи в асоціацію або частково поступаючись *C. glabrata* (12,4%), *C. parapsilosis* (7,0%), *C. tropicalis* (4,7%), *C. krusei*, рідше – *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. rugosa*, *C. zeylanoides*, *C. famata* [24]. Беручи до уваги ці дані, а також необхідність максимально швидкого купірування скарг та ерадикації бактеріальних і грибкових збудників вагініту, слід визнати доцільність емпіричної терапії за допомогою Поліжинаксу у вагітних жінок.

Важливим фактором будь-якої емпіричної терапії визнається її безпечність. У контексті топічної терапії питання безпеки зводяться насамперед до збереження нормальної мікрофлори піхви і функціональних властивостей її слизової оболонки. Саме ці властивості дозволяють забезпечити **протирецидивну ефективність** Поліжинаксу.

Поняття нормальної мікрофлори має на увазі динамічну рівновагу її якісного і кількісного складу при «своїх» штаммах, що не зумовлюють реакції імунної системи (запалення). Підтримка відносно стабільного мікробіоценозу піхви має велике значення для забезпечення нормального фізіологічного статусу жіночого організму, оскільки мікрофлора є тим першим неспецифічним бар'єром, лише після прориву якого ініціюється включення усіх наступних факторів захисту макроорганізму. У той самий час мікробіота виступає як чуйний індикатор фізіологічного стану макроорганізму залежно від впливу на нього різних зовнішніх і внутрішніх чинників.

У здорових жінок фертильного віку 95% мікробного угруповання представляють види лактобактерій (*Lactobacillus crispatus*, *L. iners*, *L. johnsonii*, *L. acidophilus*, *L. acidophilus sensu stricto*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. salivarius*, *L. gasseri*, *L. amylovorus*, *L. gallinarum* та ін.); біоплівка, яка формується ними, є необхідним функціональним компонентом репродуктивних органів, який, поміж іншим, здійснює захист від інфекцій. Антагоністична дія лактобактерій на збудники інфекційних захворювань забезпечується синтезом органічних кислот і зниженням рН вагінального секрету до 3,7–4,5 [25], несприятливим для росту патогенної мікрофлори.

Багато видів *Lactobacillus* продукують H_2O_2 , відому своїми біоцидними властивостями, а також коротколанцюгові жирні кислоти, короткі пептиди і (або) білки більш складної структури, аналогічні бактеріоцинам, які зв'язуються з поверхневими рецепторами чутливих бактерій, зумовлюючи їхній лізис і загибель, стимулюють імуногенез і індукують імунну відповідь. Адгезія *Lactobacillus* до епітелію піхви, конкуренція з патогенами за поживні речовини і рецептори у вагінальному епітелії запобігають утворенню «недружніх» біоплівок, а нейтралізація токсинів, що виробляються патогенами, зберігає здоров'я епітеліальних клітин. У свою чергу, клітини піхви допомагають лактобактеріям домінувати у вагінальному біотопі: епітеліоцити поверхневих шарів утворюють у процесі фізіологічної десквамації і цитолізу глікоген, який метаболізується до глюкози і стає поживним субстратом для *Lactobacillus*, а макрофаги і поліморфноядерні лейкоцити здійснюють фагоцитоз патогенних мікроорганізмів [26].

Мабуть, захистом від інфекції не вичерпуються корисні функції лактобактерій. Динамічне вивчення вагінального біотопа у жінок, які відновлюють фертильність у програмах допоміжних репродуктивних технологій, продемонструвало, що у всіх жінок із вдалими результатами екстракорпорального запліднення у піхві домінували лактобактерії, а *Anaerococcus*, *Acidovorax*, *Enterococcus*, *E. coli*, *Fingoldia*, *Flavobacterium*, *Prevotella* і *Streptococcus* асоціювалися з невдачами екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), незважаючи на антимікробну профілактику. Отже, було встановлено, що вагінальна мікрофлора на момент перенесення ембріона є важливим фактором успіху ЕКЗ і наявність виключно штамів *Lactobacillus* найбільш сприятлива [26].

Мікробіом, представлений переважно *Lactobacillus*, підтримує гормональну активність організму. Дія

естрогенів забезпечує зростання і дозрівання багатшарового плоского епітелію, синтез у ньому глікогену, продукування слизового секрету у шийці матки. Прогестерон гальмує дозрівання багатшарового плоского епітелію, але під його впливом відбуваються цитоліз і десквамація епітеліальних клітин з вивільненням у просвіт піхви глікогену.

З іншого боку, протизапальні та імуносупресивні властивості прогестагенів неоднозначно відображаються на властивостях вагінального середовища. У дослідженнях на тваринах уведення у піхву губок, які містять прогестерон, змінювало характеристики вагінального мікробіому і призводило до значного росту колоній умовно-патогенних мікроорганізмів переважно сімейства *Staphylococcus* [27]. Звичайно, на результатах цих експериментів позначився факт уведення у піхву чужорідного тіла, але не можна скидати з рахунків можливий вплив стероїдного компонента на взаємозв'язану систему епітеліоцитів і мікроорганізмів.

Підтвердження можливого негативного впливу кортикостероїдів, які справляють імуносупресивний ефект, знайшло своє відображення у порівняльному дослідженні препарату Поліжинакс і комбінованого лікарського засобу, що містить у своєму складі преднізолон [20]. Згідно з результатами дослідження, при порівняльній ефективності обох препаратів у групі жінок, які використовували лікарський засіб з глюкокортикоїдом, спостерігалось достовірно більш тривале відновлення лактофлори і функціональної активності вагінального епітелію. До складу Поліжинаксу не входять гормональні компоненти, а антимікробні засоби не впливають на лактобактерії, що було відзначено у недавніх клінічних випробуваннях [16, 18, 28]. Ці дані свідчать про високу безпечність та ефективність терапії Поліжинаксом.

Негативний вплив гормональних компонентів на місцевий імунний захист необхідно розглядати і у зв'язку з ризиком розвитку вірусної інфекції за наявності її носійства. Одна з груп вірусів, які найчастіше виділяють зі статевих шляхів жінки, – група вірусів папіломи людини (ВПЛ), відома як фактор, що призводить до розвитку злоякісних захворювань шийки матки. Як клінічна, так і субклінічна форми ВПЛ-інфекції часто супроводжуються дисбіотичними процесами у піхві, які характеризуються вираженим зниженням лактофлори і переважанням умовно-патогенних мікроорганізмів [29]. Отже, препарати, які містять гормональні компоненти, не повинні розглядатися як засіб для емпіричної терапії.

Поліжинакс, навпаки, відповідає всім вимогам, що пред'являються до препаратів для емпіричної терапії. Дослідження щодо його застосування у якості емпіричної терапії вже проводилися [21]. У пацієнок з симптомами вагініту проводився забір вагінальних виділень для мікробіологічних аналізів, після чого негайно починалася терапія за стандартною 12-денною схемою.

Клінічний ефект терапії становив 97,8%, на думку дослідників, і 95,7%, на думку пацієнок. Під час оцінювання мікробіологічних аналізів, взятих до початку терапії, виявлялися бактеріальні, грибові та

змішані вагініти; за результатами мікробіологічного дослідження після завершення лікувального курсу Полижинакс виявився ефективним при всіх варіантах симптомного запалення піхви як з позицій ерадикації збудників, так і щодо купірування запальних ознак.

Отже, емпірична терапія вульвовагінітів можлива і доцільна, але вона повинна відповідати декільком критеріям, серед яких основним є широкий спектр антимі-

кробної активності, спрямованої на головних збудників симптомного запалення, і безпека щодо нормальної лактофлори і функцій епітеліальних клітин піхви. Емпірична терапія не відкидає необхідності мікробіологічних досліджень і можливого перегляду терапевтичної концепції після отримання їхніх результатів, але вона дозволяє оптимізувати лікування і поліпшити його результати.

ПОСИЛАННЯ

1. Workowski K, Berman S. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2010. *MMWR* 2010; 59 (RR 12): 1–110.
2. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
3. Achkar JM, Fries BC. Candida Infections of the Genitourinary Tract. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23: 253–273.
4. Анкирская А. С., Муравьева В. В. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов (медицинская технология). М: ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова МЗ РФ. 2011; 19 с.
5. Кира Е. Ф., Муслимова С. З. Неспецифический вагинит и его влияние на репродуктивное здоровье женщины. *Пробл. репрод.* 2008; 5: 8–14.
6. Петерсен Э. Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии. М.: МЕДпрессинформ, 2007; 352 с.
7. Sivasubramanian G, Sobel JD. Refractory urinary tract and vulvovaginal infection caused by *Candida krusei*. *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2009; 20: 1379–1381.
8. Bohbot JM, Sednaoui P, Verriere F, Achhammer I. The Etiologic Diversity of Vaginitis. *Gynecol. Obstét. Fertil.* 2012; 40: 578–581.
9. Thulkar J, Kriplani A, Agarwal N, Vishnubhatla S. Aetiology & Risk Factors of Recurrent Vaginitis & Its Association with Various Contraceptive Methods. *Ind. J. Med. Res.* 2010; 131: 83–87.
10. Esim Buyukbayrak E, Kars B, Kar-sidag AY, et al. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010; 282 (5): 515–519.
11. González IDC, González FG, Cuesta TS, et al. Patient Preferences and Treatment Safety for Uncomplicated Vulvovaginal Candidiasis in Primary Health Care. *BMC Public Health* 2011; 11: 63.
12. Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 17 (4): CD 002845.
13. Canadian Guidelines on sexually transmitted infections. 2010: 410 p.
14. Danby CS, Boikov D, Rautema-Richardson R, Sobel JD. Effect of pH on in Vitro Susceptibility of *Candida glabrata* and *Candida albicans* to 11 Antifungal Agents and Implications for Clinical Use. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56: 1403–1406.
15. Choukri F, Benderdouche M, Sednaoui P. In vitro susceptibility profile of 200 recent clinical isolates of *Candida* spp. to topical antifungal treatments of vulvovaginal candidiasis, the imidazoles and nystatin agents. *J. Mycol. Med.* 2014; 24 (4): 303–307.
16. Савичева А. М., Рыбина Е. В. Оценка действия полижинакса на микроорганизмы, выделенные из влагалища женщины, в опыте in vitro. *Росс. вестник акуш. гинек.* 2012; 4: 104–107.
17. Verriere F. Effectiveness of Polygynax in the Treatment of Vaginitis: A Prospective Multicentre Study. *Bulg. Soc. Obstet. Gynecol.* 2011; 50: 32–37.
18. Радзинский В. Е., Ордиянц И. М., Побединская О. С., Зыков Е. В. Опыт применения препарата Полижинакс в лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2016; 1: 84–88.
19. Boisnik S, Branchet MC. Оценка противовоспалительного эффекта препарата Полижинакс. *Медицинские аспекты здоровья женщины.* 2012; 4 (56): 2–3.
20. Кира Е. Ф., Артычук Н. В., Гайтукиева П. А., Муслимова С. З. Биоценоз и функциональная активность эпителия влагалища при местном лечении аэробного вагинита полижинаксом и тержинаном. *Журн. акуш. женск. болезней.* 2010; 59 (5): 129–135.
21. Bohbot J-M, Sednaoui P, Verriere F. Nystatin-Neomycin-Polymyxin B combination: efficacy and tolerance as 1st-line local treatment of infectious vaginitis. *Open J. Obstet. Gynecol.* 2014; 4: 445–454.
22. Soong D, Einarson A. Vaginal yeast infections during pregnancy. *Can. Fam. Physician.* 2009; 55 (3): 255–256.
23. Вержникова Е. В., Аккузина О. П. Адекватная демедикализация в акушерстве. Мониторинг вагинальных инфекций или Как выбрать антибиотик при репродуктивных неудачах. *Тез. VII Общеросс. семин. «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»* 2014; 11–12.
24. Акудович Н. В., Куперт А. Ф. Видовой состав грибов рода *Candida* при кандидозном вагините у беременных. *Сб. тез. Всеросс. Конгр. «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты»* 2010: 7–8.
25. Iijima N, Thompson JM, Iwasaki A. Dendritic cells and macrophages in the genitourinary tract. *Mucosal Immunol.* 2008; 1: 451–459.
26. Hyman RW, Herndon CN, Jiang H, et al. The dynamics of the vaginal microbiome during infertility therapy with in vitro fertilization-embryo transfer. *J. Assist. Reprod. Genetic.* 2012; 29 (2): 105–115.
27. Penna B, Libonati H, Director A, et al. Progesterin-impregnated intravaginal sponges for estrus induction and synchronization influences on goats vaginal flora and antimicrobial susceptibility. *Anim. Reprod. Sci.* 2013; 142 (1–2): 71–74.
28. Neut C, Nelis HJ, Coenye T. Treatment of Infectious Vaginitis: Antimicrobial Drugs Effects on *Lactobacillus* strains of the Normal Vaginal Flora. *Internal Study Report.* 2012.
29. Каткова Н. Ю., Качалина О. В., Кабатин Н. А. Состояние влагалищного биотопа у беременных с различными формами папилломавирусной инфекции. *Тез. VII Общеросс. семин. «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»* 2014; 37–38.

Стан автономної нервової регуляції плода у жінок з синдромом «короткої шийки»

І.В. Лахно¹, С.В. Коровай²

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

²КНП «Міський перинатальний центр» Харківської міської ради

Мета дослідження: вивчення коефіцієнтів акцелерацій (АС) та децелерацій (DC) у жінок з синдромом «короткої шийки».

Матеріали та методи. Усього було обстежено 292 вагітні. Їх було розподілено на декілька груп відповідно до результатів вивчення довжини шийки матки та методів профілактики передчасних пологів. До I групи увійшли жінки з нормальними даними цервікометрії. В інші групи були включені жінки з «короткою» шийкою матки. У II групі спостерігали жінок, яким проводили серкляж; у III групі – вводили песарій; у IV групі – призначали інтравагінальний прогестерон; у V групі – використовували серкляж і песарій; а у VI групі – серкляж та прогестерон інтравагінально.

Результати. Рівень передчасних пологів становив 2,1%, 10,9%, 8,9%, 9,3%, 6,9% і 7,5% у жінок I, II, III, IV, V і VI груп відповідно ($p < 0,05$ за критерієм χ^2 порівняно з жінками з нормальними даними цервікометрії).

Значення коефіцієнтів АС/DC у 26 тиж гестації були низькими та не відрізнялися по групах. У подальшому значення показників АС/DC у жінок із вкороченням шийки матки дорівнювали контрольним лише у III і VI групах. Привертає на себе увагу факт значного зниження відносного ризику дистресу плода у жінок, які отримували інтравагінальний прогестерон у формі монотерапії або додатково до цервікального серкляжу.

Отже, нормалізація показників АС/DC у вагітних з синдромом «короткої шийки» під впливом прогестерону відображала повноцінний розвиток нервової регуляції, що сприяло зменшенню рівня дистресу плода.

Заключення. У пацієток з синдромом «короткої шийки» відзначали зниження рівня показників АС/DC, що відображало погіршення процесів автономної нервової регуляції гемодинаміки плода. Це супроводжувалося підвищенням рівнем дистресу плода. Використання інтравагінального прогестерону сприяло нормалізації показників АС/DC та зниженню відносного ризику дистресу плода.

Ключові слова: передчасні пологи, профілактика, дистрес плода, діагностика.

The status of fetal autonomic nervous regulation in women with «short cervix» syndrome

I. V. Lakhno, S. V. Korovai

The objective: was to investigate the coefficients of acceleration capacity (AC) and deceleration capacity (DC) in women with «short cervix» syndrome.

Materials and methods. A total of 292 pregnant women were examined. They were divided into several groups according to the results of the study of cervical length and methods of prevention of premature birth. Group I included women with normal cervicometry data. In other groups there were women with a «short cervix». In group II, there were women who underwent cerclage. In group III – used a pessary; Group IV – prescribed intravaginal progesterone; V – used cerclage and pessary; and in VI – cerclage and progesterone vaginally.

Results. The level of preterm births was 2.1%, 10.9%, 8.9%, 9.3%, 6.9% and 7.5% in women of groups I, II, III, IV, V and VI, respectively ($p < 0.05$ by criterion χ^2 compared with women with normal cervical length).

The values of AC/DC at 26 weeks were low and did not differ by groups. Subsequently, the values of AC/DC in women with cervical shortening were equal to the control only in groups III and VI. The fact that women who received vaginal progesterone as monotherapy or additionally to cervical cerclage significantly reduced the relative risk of fetal distress is of great interest. Thus, the normalization of AC/DC in pregnant women with «short cervix» syndrome under the influence of progesterone reflected the development of nervous regulation, which contributed the reduction the level of fetal distress.

Conclusions. In patients with «short cervix» syndrome, there was a decrease in the level of AC/DC, which reflected the deterioration of the processes of autonomic nervous regulation of fetal hemodynamics. This captured the increased level of fetal distress. The use of vaginal progesterone contributed to normalize AC/DC and reduce the relative risk of fetal distress.

Keywords: preterm birth, prevention, fetal distress, diagnosing.

Состояние автономной нервной регуляции плода у женщин с синдромом «короткой шейки»

И.В. Лахно, С.В. Коровай

Цель исследования: изучение коэффициентов акцелераций (АС) и децелераций (DC) у женщин с синдромом «короткой шейки».

Материалы и методы. Всего были обследованы 292 беременные. Их было распределено на несколько групп в соответствии с результатами изучения длины шейки матки и методами профилактики преждевременных родов. В I группу

вошли жінки з нормальними даними цервікометрії. В другі групи були включені жінки з «короткої» шийкою матки. Во II групі спостерігали жінки, яким проводили серкляж; в III групі – вводили пессарій; в IV групі – назначали інтравагінальний прогестерон; в V групі – використовували серкляж і пессарій; а в VI групі – серкляж і прогестерон інтравагінально.

Результати. Урівень преждевременних родов составлял 2,1%, 10,9%, 8,9%, 9,3%, 6,9% и 7,5% у жінок I, II, III, IV, V и VI груп відповідно ($p < 0,05$ по критерию χ^2 по сравнению с жінками з нормальними даними цервікометрії).

Значення коефіцієнтів АС/ДС в 26 нед гестації були низкими і не отличались по групам. В дальньому значення показателів АС/ДС у жінок з укороченням шийки матки соответствовали контрольному лише в III и VI групам. Обращало на себе внимание значительное снижение относительного риска дистресса плода у жінок, получавших інтравагінальний прогестерон в форме монотерапии или в дополнение к цервікальному серкляжу.

Итак, нормализация показателей АС/ДС у беременных с синдромом «короткой шейки» под влиянием прогестерона отражала полноценное развитие нервной регуляции, что способствовало уменьшению уровня дистресса плода.

Заключение. У пациенток с синдромом «короткой шейки» отмечали снижение уровня показателей АС/ДС, что отражало ухудшение процессов автономной нервной регуляции гемодинамики плода. Это сопровождалось повышенным уровнем дистресса плода. Использование інтравагінального прогестерона способствовало нормализации показателей АС/ДС и снижению относительного риска дистресса плода.

Ключевые слова: преждевременные роды, профилактика, дистресс плода, диагностика.

Прогнозування передчасних пологів є значною проблемою сучасного акушерства. На сьогодні найбільш популярним тестом з високою предикторною точністю є ультразвукова цервікометрія [2, 9]. Для профілактики недоношування вагітності використовують цервікальний серкляж, пессарій, вагінальний прогестерон або їхні комбінації. До сьогодні немає остаточної відповіді на питання щодо переваги жодного з цих методів [1, 3, 5, 7].

Відомо, що для передчасних пологів, як і для інших великих акушерських синдромів, характерно погіршення стану плаценти на тлі порушень плацентарного ангиогенезу [6]. Це призводить до формування несприятливих умов для живлення і росту плода. «Дозрівання» автономної нервової регуляції плода є необхідною умовою регуляції гемодинаміки для підтримання ерго-, трофотропних реакцій. Коефіцієнти акцелерацій (АС) та децелерацій (ДС) є інтегральними показниками автономної функції та функціонального стану плода [4, 8].

Мета дослідження: вивчення показників АС/ДС у жінок з синдромом «короткої шийки».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усього у проспективному дослідженні було обстежено 292 вагітні.

Залученим до дослідження жінкам у термінах 14–16 тиж проводили ультразвукову цервікометрію на апараті Voluson 730 (GE Healthcare, USA). Усім пацієнткам з синдромом «короткої шийки» (<30 мм) застосовували одну з наступних інтервенцій – серкляж, пессарій, інтравагінальний прогестерон або їхні комбінації.

За наявності в анамнезі пізніх викиднів або дуже ранніх передчасних пологів, а також у разі передчасного розриву плодових оболонок при попередній вагітності перевагу віддавали проведенню серкляжу [9, 10]. У подальшому продовжували спостереження за пацієнтками та проводили оцінювання ефективності превентивних заходів відповідно до наслідків вагітності. У I групу включено 56 жінок з нормальною довжиною шийки матки. До II групи увійшли 64 пацієнтки, яким

проводили серкляж. До III групи – 46 жінок, які використовували пессарій. У IV групі під спостереженням знаходилися 44 жінки, які отримували препарат прогестерону мікронізованого у капсулах 200 мг інтравагінально двічі на день. До V групи було включено 40 вагітних, які використовували комбінацію серкляжу та пессарію. А у VI групі було 42 жінки, яким проводили серкляж і додатково призначали прогестерон інтравагінально.

Дослідження було виконане відповідно до принципів Гельсінської Декларації.

Вивчення показників АС/ДС проводили шляхом неінвазивної ЕКГ плода за допомогою обладнання Cardiolab Babycard (Україна). Реєстрацію ЕКГ плода проводили в абдомінальному відведенні у 26, 32 і 38 тиж вагітності [4].

Статистичне опрацювання одержаних результатів проводили з використанням ліцензійних стандартизованих пакетів прикладних програм багатомірного статистичного аналізу SPSS for Windows Release 19,0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, ліцензія № 15G09207000A). Відмінності вважали статистично значущими у разі $p < 0,05$ відповідно до критерию χ^2 . Здійснювали розрахунок відносного ризику (ВР) з визначенням чутливості та специфічності за допомогою програми MedCalc (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) v.9.6.4.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході проведеного дослідження було встановлено, що рівень передчасних пологів був майже однаковим у всіх жінок з синдромом «короткої шийки» (рисунк). Рівень передчасних пологів становив 2,1%, 10,9%, 8,9%, 9,3%, 6,9% і 7,5% у жінок I, II, III, IV, V і VI груп відповідно ($p < 0,05$ за критерієм χ^2 порівняно з жінками з нормальними даними цервікометрії).

Вивчення показників АС/ДС дозволило встановити деякі відмінності в обстежених пацієнтках (таблиця). Значення коефіцієнтів АС/ДС у 26 тиж гестації були низкими та не відрізнялися по групах. Відомо, що лише у 28 тиж відбувається «невро-

Показники АС/ДС в обстежених пацієнток

Терміни дослідження	Рівень показників АС/ДС, ms					
	I група – жодної профілактики	II група – серкляж	III група – песарій	IV група – інтравагінальний прогестерон	V група – серкляж + песарій	VI група – серкляж + прогестерон
26 тиж	1,4±0,2 1,5±0,2	1,5±0,3 1,4±0,2	1,4±0,3 1,5±0,2	1,4±0,2 1,6±0,3	1,5±0,2 1,4±0,2	1,4±0,2 1,6±0,2
32 тиж	1,9±0,3 1,9±0,4	1,5±0,4 ¹ 1,5±0,2 ¹	1,5±0,3 ¹ 1,6±0,4 ¹	1,9±0,4 1,9±0,4	1,5±0,3 ¹ 1,5±0,2 ¹	1,9±0,3 1,9±0,3
38 тиж	2,2±0,4 2,3±0,4	1,7±0,3 ¹ 1,8±0,3 ¹	1,8±0,4 ¹ 1,8±0,4 ¹	2,3±0,5 2,3±0,4	1,8±0,3 ¹ 1,8±0,2 ¹	2,3±0,5 2,3±0,5

Примітка. ¹ – p<0,05 за критерієм χ^2 порівняно з жінками з нормальним перебігом вагітності.

логічне дозрівання» плода. Це сприяє значному зростанню впливів автономної нервової системи на регуляцію гемодинаміки [4]. У подальшому значення показників АС/ДС у жінок із вкороченням шийки матки дорівнювали контрольним лише у III і VI групах. Можна вважати, що застосування інтравагінального прогестерону мало певний вплив на розвиток автономної нервової системи плода.

Вивчення ВР дистресу плода по групах обстежених жінок дало змогу вважати, що показники АС/ДС мають велике прогностичне значення [8].

ВР дистресу плода у жінок II групи був 2,450 (95% довірчий інтервал (ДІ): 0,942–6,374). Чутливість становила 73,7%, а специфічність – 50,5%.

У III групі ВР дистресу становив 3,818 (95% ДІ: 1,504–9,696). Чутливість була 75,0%, а специфічність – 63,7%.

У жінок з IV групи ВР дистресу плода був 1,527 (95% ДІ: 0,499–4,677). Чутливість – 54,5%, а специфічність – 57,3%. У V групі ВР дистресу плода дорівнював 4,032 (95% ДІ: 1,616–10,062). Чутливість – 78,3%, а специфічність – 61,4%.

У пацієнток VI групи ВР дистресу плода становив 1,600 (95% ДІ: 0,523–4,891). Чутливість – 54,5%, а специфічність – 58,6%. Привертає на себе увагу факт значного зниження ВР у жінок, які отримували інтравагінальний прогестерон у формі монотерапії або додатково до цервікального серкляжу.

Отже, нормалізація показників АС/ДС у вагітних з синдромом «короткої шийки» під впливом прогестерону відображала повноцінний розвиток нервової регуляції, що сприяло зменшенню рівня дистресу плода. Деякими обмеженнями у даному дослідженні були невеликий обсяг вибірки та відсутність інформації про використання антикоагулянтних, дезагрегантних і токолітичних засобів в обстежених жінок.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.



Терміни завершення вагітності в обстежених жінок

ВИСНОВКИ

1. У пацієнток з синдромом «короткої шийки» відзначали зниження рівня показників АС/ДС, що відображало погіршення процесів автономної нервової регуляції гемодинаміки плода. Це супроводжувалося підвищенням рівня дистресу плода.

2. Використання інтравагінального прогестерону сприяло нормалізації показників АС/ДС та зниженню відносного ризику дистресу плода.

Відомості про авторів

Лакно Ігор Вікторович – Кафедра акушерства і гінекології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, 61000, м. Харків, Салтівське шосе, 264. *E-mail: igorlakhno@karazin.ua*
<https://orcid.org/0000-0002-7914-7296>

Коровай Сергій Вікторович – Гінекологічне відділення КНП «Міський перинатальний центр» ХМР, 61000, г. Харків, Салтівське шосе, 264
<https://orcid.org/0000-0002-1590-3494>

Information about the authors

Lakhno Igor V. – Department at VN Karazin Kharkiv National University, 61000, Kharkiv, Saltivske shosse str., 264. *E-mail: igorlakhno@karazin.ua*
<https://orcid.org/0000-0002-7914-7296>

Korovai Serhiy V. – Head of gynecological department of the Municipal Perinatal Center, 61000, Kharkiv, Saltivske shosse str., 264
<https://orcid.org/0000-0002-1590-3494>

Сведения об авторах

Лакно Игорь Викторович – Кафедра акушерства и гинекологии Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, 61000, г. Харьков, Салтовское шоссе, 264. *E-mail: igorlakhno@karazin.ua*
<https://orcid.org/0000-0002-7914-7296>

Коровай Сергей Викторович – Гинекологическое отделение КНП «Городской перинатальный центр» ХГС, 61000, г. Харьков, Салтовское шоссе, 264
<https://orcid.org/0000-0002-1590-3494>

ПОСИЛАННЯ

- Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 6;6:CD008991. DOI: 10.1002/14651858.CD008991.pub3
- Berghella V, Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9:CD007235. DOI: 10.1002/14651858.CD007235.pub4
- Care A, Jackson R, O'Brien E, et al. Cervical cerclage, pessary, or vaginal progesterone in high-risk pregnant women with short cervix: a randomized feasibility study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 34(1):49-57. DOI: 10.1080/14767058.2019.1588245
- Hoyer D, Zebrowski J, Cysarz D, et al. Monitoring fetal maturation-objectives, techniques and indices of autonomic function. *Physiol Meas.* 2017; 38: 61-88.
- Jarde A, Lutsiv O, Park CK, et al. Effectiveness of progesterone, cerclage and pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG.* 2017;124(8):1176-89.
- Lee SE, Kim SC, Kim KH, et al. Detection of angiogenic factors in midtrimester amniotic fluid and the prediction of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016; 55: 539-44.
- Ples L, Sima RM, Ricu A, et al. The efficacy of cervical cerclage combined with a pessary for the prevention of spontaneous preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;1-5. DOI: 10.1080/14767058.2019.1670789
- Rivolta MW, Stampalija T, Frasch MG, et al. Theoretical value of Deceleration Capacity Points to Deceleration Reserve of Fetal Heart Rate. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2020;67(4): 1176–85. DOI: 10.1109/TBME.2019.2932808
- Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY, et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 210: 217-24.
- Sperling JD, Dahlke JD, Gonzalez JM. Cerclage Use: A Review of 3 National Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72(4):235-41.

Статья надійшла до редакції 27.05.2021

Інтеграція послуг з акушерства і гінекології на рівень первинної медичної допомоги в Україні

Н.Я. Жилка¹, Г.О. Слабкий², О.С. Щербінська¹

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

²ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

В історичному вимірі в Україні сімейна медицина (СМ) започаткована як пілотний проект у Львівській області у 1987 р. У 1992 р. після успішного втілення елементів СМ прийнято рішення про реорганізацію дільничної служби у СМ. Цей процес був розрахований на декілька років і його проведення було заплановано у 5 етапів: I етап – ДТ (дільничні терапевти) виконують функції лікарів, спеціалізація яких максимально наближена до терапії; II етап – ДТ замінюють лікарів більш вузьких спеціальностей; III етап – ДТ надають не тільки первинну медичну допомогу (ПМД), але й спостерігають пацієнтів з хронічними захворюваннями; IV етап – ДТ надають акушерсько-гінекологічну допомогу, а вагітні звертаються по допомогу до сімейного лікаря; V етап – повна перекваліфікація ДТ, які мають стати кваліфікованими лікарями загальної практики–сімейної медицини (ЛЗП-СМ).

Упровадження акушерсько-гінекологічних послуг у СМ планувалося на IV етапі, процес цей був довгоочікуваним і передбачав перш за все навчання сімейних лікарів акушерсько-гінекологічних технологій і навичок. І тільки у 2002 р. галузевим Наказом МОЗ України №503 від 28.12.2002 «Про удосконалення амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» були вперше визначені особливості функцій сімейного лікаря з надання акушерсько-гінекологічної допомоги, а Наказом МОЗ України від 15.07.2011 №417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» було розширено функції ЛЗП-СМ з питань акушерсько-гінекологічної допомоги.

Проте з огляду на проведений аналіз інтеграція акушерсько-гінекологічних послуг на рівень ПМД є вкрай недосконалою, що робить її недоступною для населення, неефективною у профілактичному спрямуванні, недосяжною для організації лікувального процесу у випадках гінекологічних захворювань. Крім того, між галузевим Наказом з питань ПМД № 504 «Про затвердження порядку надання первинної медичної допомоги», у якому не визначені для ЛЗП-СМ обстежувальні та інструментальні акушерсько-гінекологічні технології, та означеними клінічними протоколами, затвердженими наказами МОЗ України, існують юридичні колізії, які не сприяють інтеграції акушерсько-гінекологічних послуг на рівень ПМД.

Ключові слова: первинна медична допомога, лікарі загальної практики–сімейної медицини, накази МОЗ України.

Integration of obstetrics and gynecology services into primary health care

N. Ya. Zhilka, G. O. Slabky, O. S. Shcherbinska

In the historical dimension in Ukraine, family medicine (SM) was founded as a pilot project in the Lviv region in 1987. In 1992, after the successful introduction of the elements of the SM, a decision was made to reorganize the district service in the SM. This process was designed for several years and its implementation was planned in 5 stages: Stage I - UT (local therapist) perform the functions of doctors whose specialization is as close as possible to therapy; Stage II - UT replace doctors of narrower specialties; Stage III - UT provide not only primary health care (PTD), but also monitor patients with chronic diseases; Stage IV - UT provide obstetric and gynecological care, and pregnant women seek help from a family doctor; Stage V - complete retraining of UT, who must become qualified general practitioners - family medicine (GP-SM).

The introduction of obstetric and gynecological services in the medical department was planned at stage IV, this process was long-awaited and provided, first of all, the training of family doctors in obstetric and gynecological technologies and skills. And only in 2002, the sectoral Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 503 of 28.12.2002 «On the improvement of outpatient obstetric and gynecological care in Ukraine» for the first time defined the features of the functions of a family doctor to provide obstetric and gynecological care, and the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 15.07.2011 No. 417 «On the organization of outpatient obstetric and gynecological care in Ukraine», the functions of the GP-SM on obstetric and gynecological care were expanded.

However, taking into account the results of the analysis, the integration of obstetric and gynecological services at the PHC level is extremely imperfect, which makes it inaccessible to the population, ineffective in the preventive direction, unattainable for organizing the treatment process in cases of gynecological diseases. In addition, there are legal conflicts between the sectoral order on PMP No. 504 «On the approval of the procedure for the provision of primary health care», which does not define examination and instrumental obstetric and gynecological technologies for GP-SM, and the designated clinical protocols approved by orders of the Ministry of Health of Ukraine which do not contribute to the integration of obstetric and gynecological services at the PHC level.

Keywords: primary health care, general practitioners - family medicine, orders of the Ministry of Health of Ukraine.

Интеграция услуг по акушерству и гинекологии на уровень первичной медицинской помощи Н.Я. Жилка, Г.А. Слабкий, Е.С. Щербинская

В историческом измерении в Украине семейная медицина (СМ) основана как пилотный проект во Львовской области в 1987 г. В 1992 г. после успешного внедрения элементов СМ принято решение о реорганизации участковой службы в СМ. Этот процесс был рассчитан на несколько лет и его проведение было запланировано в 5 этапов: I этап – УТ (участковые терапевты) выполняют функции врачей, специализация которых максимально приближена к терапии; II этап – УТ заменяют врачей более узких специальностей; III этап – УТ оказывают не только первичную медицинскую помощь (ПМП), но и наблюдают пациентов с хроническими заболеваниями; IV этап – УТ оказывают акушерско-гинекологическую помощь, а беременные обращаются за помощью к семейному врачу; V этап – полная переквалификация УТ, которые должны стать квалифицированными врачами общей практики–семейной медицины (ВОП–СМ).

Внедрение акушерско-гинекологических услуг в СМ планировалось на IV этапе, процесс этот был долгожданным и предусматривал прежде всего обучение семейных врачей акушерско-гинекологическим технологиям и навыкам. И только в 2002 г. отраслевым Приказом МЗ Украины №503 от 28.12.2002 «О совершенствовании амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в Украине» впервые определены особенности функций семейного врача по оказанию акушерско-гинекологической помощи, а Приказом МЗ Украины от 15.07.2011 № 417 «Об организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в Украине» были расширены функции ВОП–СМ по вопросам акушерско-гинекологической помощи.

Однако, учитывая результаты проведенного анализа, интеграция акушерско-гинекологических услуг на уровень ПМП является крайне несовершенной, что делает ее недоступной для населения, неэффективной в профилактическом направлении, недостижимой для организации лечебного процесса в случаях гинекологических заболеваний. Кроме того, между отраслевым приказом по ПМП № 504 «Об утверждении порядка оказания первичной медицинской помощи», в котором не определяются для ВОП-СМ обследовательские и инструментальные акушерско-гинекологические технологии, и обозначенными клиническими протоколами, утвержденными приказами МЗ Украины, существуют юридические коллизии, которые не способствуют интеграции акушерско-гинекологических услуг на уровень ПМП.

Ключевые слова: *первичная медицинская помощь, врачи общей практики–семейной медицины, приказы МЗ Украины.*

За твердженням ВООЗ, завдяки наданню первинної медичної допомоги (ПМД) системи охорони здоров'я зможуть краще реагувати на мінливі потреби у галузі охорони здоров'я; надавати комплексну допомогу та підвищити свою ефективність у цілому. Особи, які приймають рішення, шукають моделі для реорганізації систем первинної допомоги відповідно до цих очікувань [1]. На даному етапі реформування системи охорони здоров'я в Україні пріоритетним напрямком є розвиток первинної медико-санітарної допомоги на засадах сімейної медицини (СМ) із затвердженням МОЗ України «Порядку надання первинної медичної допомоги» [2–4].

Особливої важливості у цих умовах набуває питання надання медичної допомоги жінкам, урахуовуючи необхідність вєдодіння медичними працівниками первинної ланки спеціальними теоретичними та практичними навичками і погіршення стану гінекологічного здоров'я жінок [5, 6].

Мета роботи: аналіз стану інтеграції акушерсько-гінекологічних послуг на рівень ПДМ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалами дослідження стала законодавча база України із зазначеного питання, а методами дослідження – бібліосемантичний та метод структурно-логічного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В історичному вимірі в Україні сімейна медицина (СМ) започаткована як пилотний проект у Львівській області у 1987 р. Було відкрито сімейні відділення на базі поліклінік та сімейні амбулаторії у віддалених районах обслуговування. Контингент населення, прикріпленого до сімейного лікаря (СЛ) для отримання ПМД, формувався на підставі права вільного вибору лікаря у межах

затверджених нормативів навантаження [7, 8]. У 1992 р. після успішного втілення елементів сімейної медицини прийнято рішення про реорганізацію дільничної служби у СМ. Цей процес був розрахований на декілька років і його проведення було заплановано у 5 етапів:

I етап – ДТ (дільничні терапевти) виконують функції лікарів, спеціалізація яких максимально наближена до терапії;

II етап – ДТ замінюють лікарів більш вузьких спеціальностей (ендокринологів, отоларингологів, офтальмологів та ін.);

III етап – ДТ надають не тільки ПМД, але й спостерігають пацієнтів з хронічними захворюваннями;

IV етап – ДТ надають акушерсько-гінекологічну допомогу, а вагітні звертаються по допомогу до СЛ;

V етап – повна перекваліфікація ДТ, які мають стати кваліфікованими лікарями загальної практики–сімейної медицини (ЛЗП–СМ) [7, 9].

Тобто можна стверджувати, що інтеграція акушерсько-гінекологічних послуг у СМ у країні розпочалася з початку 90-х років минулого століття на прикладі розвинутих країн світу [10–22].

З 1995 р. розпочата підготовка СЛ за програмою, затвердженою МОЗ України, а у 2000 р. – Постановою КМУ № 989 «Про комплексні заходи щодо впровадження сімейної медицини в систему охорони здоров'я»; впровадження СМ затверджене протягом 2000–2005 рр. Стратегічні напрями її впровадження визначені у Концепції розвитку охорони здоров'я населення України, затвердженої Указом Президента України від 07.12.2000 № 1313/2000, як шлях перспективних системних змін у галузі. Про актуальність і необхідність розбудови цього напрямку реформування галузі свідчать Програма діяльності Кабінету Міністрів України «Послідовність. Ефективність. Відповідальність», затверджена постановою ВРУ від 16.03.2004 № 1602-IV, та Стратегія економічного

та соціального розвитку України «Шляхом європейської інтеграції», затверджена Указом Президента України від 28.04.2004 № 493/2004. З метою підготовки спеціалістів створені кафедри загальної практики–сімейної медицини (ЗПСМ) в усіх 17 вищих медичних навчальних закладах (ВМНЗ) і закладах післядипломної освіти, на базі яких проводиться підготовка, перепідготовка і підвищення кваліфікації фахівців [23].

В Україні ЗПСМ – це академічна і наукова дисципліна, що має власний предмет вивчення, викладання, досліджень у рамках доказової медицини (ДМ), клінічної діяльності. За таких підходів, на думку ВООЗ, СМ може забезпечити охорону здоров'я для всіх. Відповідно до засад «Європейської політики з досягнення здоров'я на ХХІ століття» держава має забезпечити безперервність ПМД [24, 25].

Оскільки впровадження акушерсько-гінекологічних послуг у СМ планувалося на п'ятому етапі, процес цей був довгоочікуваним і передбачав, перш за все, підготовку і навчання СЛ акушерсько-гінекологічних технологій і навичкам. І тільки у 2002 р. галузевим наказом МОЗ України №503 від 28.12.2002 «Про удосконалення амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» було вперше визначені особливості функцій СЛ щодо надання акушерсько-гінекологічної допомоги.

I. Профілактичні заходи:

1. Проведення санітарно-освітньої роботи з питань здорового способу життя, статевого виховання, профілактики захворювань, що передаються статевим шляхом.
2. Організація та забезпечення контролю своєчасності і повноти профілактичних оглядів жіночого населення.
3. Оцінювання соціальних та екологічних чинників, які впливають на стан репродуктивного здоров'я прикріпленого контингенту людей.
4. Виявлення і диспансеризація дівчаток, дівчат та жінок з факторами репродуктивного ризику.
5. Організація і проведення навчання сімей сучасних методів планування сім'ї.
6. Своєчасне виявлення вагітних та проведення динамічного нагляду за ними.
7. Навчання вагітних раціонального режиму дня, харчування, підготовки до пологів, проведення психопрофілактики під час вагітності.
8. Навчання та консультування за методами, що забезпечують гармонію у шлюбі.
9. Проведення заходів з профілактики ускладнень у післяпологовий період.

II. Діагностичні заходи:

1. Визначення ступеня статевого розвитку.
2. Діагностика соматичних захворювань, захворювань жіночих статевих органів, грудної залози, хвороб, що передаються статевим шляхом.
3. Діагностика вагітності з визначенням її терміну, оцінювання перебігу вагітності, виявлення ускладнень та екстрагенітальної патології.
4. Оцінювання стану плода.
5. Динамічний нагляд породіль у післяпологовий період, діагностика ускладнень.

6. Діагностика невідкладних станів: маткової кровотечі, у тому числі під час вагітності, «гострого» живота, травм статевих органів.
7. Організація та забезпечення консультації профільних спеціалістів.
8. Визначення показань для консультації профільних спеціалістів.
9. Проведення маніпуляцій: зовнішнє акушерсько-гінекологічне обстеження; бімануальне обстеження органів малого таза (вагінальне, ректовагінальне).
10. Визначення показань для невідкладної госпіталізації.

III. Лікувальні заходи (у межах первинної медико-санітарної допомоги):

1. Первинна лікарська допомога при травмах зовнішніх статевих органів з подальшою госпіталізацією.
2. Забезпечення термінової госпіталізації при маткових кровотечах, у тому числі під час вагітності, гострих запальних захворюваннях статевих органів та інших невідкладних станах.
3. Первинна лікарська допомога та динамічний нагляд при легких формах запальних захворювань статевих органів у дівчаток, дівчат та жінок з обов'язковою консультацією профільних спеціалістів.
4. Динамічний нагляд та лікування патологічного клімаксу згідно з рекомендаціями профільних спеціалістів.
5. Динамічний нагляд та лікування згідно з рекомендаціями спеціалістів вагітних після виписки із профільного стаціонару за наявності таких станів:
 - невиношування вагітності;
 - екстрагенітальна патологія та патологія вагітності;
 - ускладнення перебігу вагітності;
 - ускладнений акушерсько-гінекологічний анамнез.

Цим наказом була унормована наступність у взаємодії СЛ і акушера-гінеколога, що надає вторинну медичну допомогу, а також визначений порядок скерування пацієнтки на вищий рівень організації акушерсько-гінекологічної допомоги, після чого акушер-гінеколог має видати Консультативний висновок з рекомендаціями щодо спостереження за пацієнткою ЗПСМ [26].

Правонаступником означеного нормативного документа став Наказ МОЗ України від 15.07.2011 №417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні». Він на виклик часу та потреби населення у доступній медичній допомозі, яку покликана забезпечити ПМД, розширює можливості взаємодії акушерсько-гінекологічної служби та СМ шляхом поглиблення процесів інтеграції послуг, визнаючи, перш за все, забезпечення підготовки ЛЗП–СМ за програмою тематичного удосконалення з надання акушерсько-гінекологічної допомоги. Оскільки практика продемонструвала абсолютну неготовність на той час надавати послуги з акушерства та гінекології ЛЗП–СМ [27].

Спеціалісти з управління охороною здоров'я шляхом міжсекторального підходу у складі робочої групи вважають за доцільне дозволити ЛЗП–СМ спостеріга-

ти за здоровою вагітністю (у разі фізіологічного її перебігу) після проходження циклу тематичного удосконалення з надання акушерсько-гінекологічної допомоги та наявності сертифіката разом із дорученням служби статистики МОЗ України забезпечити статистичний облік всіх вагітних, які знаходяться на обліку як у ЛЗП–СМ, так і в акушера-гінеколога, шляхом внесення відповідних змін до форм статистичної звітності. Проте до сьогодні це не виконано. У статистичній звітності відсутні дані спостереження за перебігом вагітності ЛЗП–СМ, що дало б можливість аналізувати процес інтеграції акушерсько-гінекологічних послуг у ПМД, з одного боку, з іншого – проаналізувати якість ПМД у наданні акушерської допомоги у рамках ПМД з метою її удосконалення.

Наказом МОЗ України від 15.07.2011 №417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» визначається також порядок організації послуг з акушерства та гінекології на I рівні, зокрема амбулаторну акушерсько-гінекологічну допомогу мешканці села отримують у ФАП, в амбулаторіях ЗПСМ (без акушера-гінеколога).

Визначається також обсяг та спрямування роботи спеціалістів: амбулаторна робота акушерки на I етапі в основному має профілактичний характер з метою попередження небажаної вагітності, ускладнень вагітності та виникнення гінекологічних захворювань. Вагітні із неускладненим загальним і акушерським анамнезом, а також неускладненим перебігом вагітності можуть знаходитися під динамічним спостереженням ЛЗП–СМ/акушерки/фельдшера. Розуміючи важливість наслідків перебігу вагітності, навіть за неускладненого її перебігу, наказом унормовується обов'язкова консультація акушера-гінеколога жіночої консультації у 19–21 і 30 тиж вагітності. Визначено також дії ЛЗП–СМ у разі виникнення акушерських ускладнень, патології плода, загострення екстрагенітальної патології – вагітна негайно передається під нагляд акушера-гінеколога. У додатку 1 до наказу деталізуються функції ЛЗП–СМ з метою методичного забезпечення фахівців, ураховуючи їхню недосконалу підготовку. Рекомендовано ЛЗП–СМ направляти вагітних на консультацію до акушера-гінеколога у разі виявлення таких патологічних станів:

- анемія вагітних середнього і важкого ступенів (гемоглобін менше 90 г/л);
- загроза переривання вагітності без кров'янистих виділень зі статевих шляхів;
- загроза переривання вагітності після стаціонарного лікування;
- затримка росту плода (без порушення функціонального стану плода);
- набряки вагітних без наявності гемодинамічних порушень.

Необхідна невідкладна консультація акушера-гінеколога у разі виникнення у I триместрі вагітності таких станів:

- затримка менструації при позитивному тесті на вагітність і за відсутності візуалізації плідного яйця на УЗД;

- виявлення при УЗД ділянок відшарування хоріона, нечітка візуалізація ембріона;
- блювання вагітних середнього і важкого ступенів з кетонуриєю;
- періодичний тягнучий біль у нижній ділянці живота;
- напади переймоподібного болю або регулярний переймоподібний біль унизу живота;
- кров'янисті виділення із піхви.

У II триместрі вагітності визначені стани, наведені нижче, вимагають від ЛЗП–СМ невідкладної консультації акушера-гінеколога:

- періодичний тягнучий біль унизу живота;
- напади переймоподібного болю або регулярний переймоподібний біль унизу живота;
- зміна характеру виділень (надмірні водянисті) або кров'янисті виділення із піхви;
- зміна характеру рухів плода за суб'єктивними відчуттями вагітної (хаотичні рухи, що тривають більше 30 с і виникають частіше 4 разів протягом 1 год; менше ніж 10 рухів за 10 год);
- зміна частоти серцевих скорочень плода при аускультативній – більше 170 за 1 хв або 110 і менше за 1 хв;
- невідповідність розмірів матки (переважання або відставання) гестаційному терміну;
- виявлення Rh-антитіл у крові або УЗ-ознак гемолітичної хвороби плода (багатоводдя, подвійний контур головки, набряк підшкірної клітковини, гепатоспленомегалія).

Стани, які вимагають невідкладної консультації акушера-гінеколога у III триместрі вагітності, такі:

- періодичний тягнучий біль унизу живота;
- напади переймоподібного болю або регулярний переймоподібний біль унизу живота;
- зміна характеру виділень (надмірні водянисті) або кров'янисті виділення із піхви;
- зміна характеру рухів плода за суб'єктивними відчуттями вагітної (хаотичні рухи, що тривають більше 30 с і виникають частіше 4 разів протягом 1 год; менше ніж 10 рухів за 10 год);
- зміна частоти серцевих скорочень плода при аускультативній – більше 170 за 1 хв або 110 і менше за 1 хв;
- невідповідність розмірів матки (переважання або відставання) гестаційному терміну;
- виявлення Rh-антитіл у крові або УЗ-ознак гемолітичної хвороби плода (багатоводдя, подвійний контур головки, набряк підшкірної клітковини, гепатоспленомегалія);
- головний біль при поєднанні із підвищенням АТ;
- неконтрольована тяжка гіпертензія, гіпертензивний криз;
- поява або прогресування змін на очному дні.

Показаннями до негайної госпіталізації є:

- кров'янисті виділення зі статевих шляхів,
- відходження навколоплідних вод,
- підвищення температури тіла більше 38° С,
- діастолічний АТ >110 мм рт.ст.,
- головний біль,

- порушення зору,
- біль в епігастральній ділянці або правому підребер'ї,
- ознаки печінкової недостатності,
- олігурія (< 25 мл/год),
- тромбоцитопенія (< 100·10⁹/л),
- будь-які стани, що супроводжуються порушенням життєво важливих функцій.

Як визнають особи, що приймають рішення, та ВООЗ, ПМД перш за все має профілактичне спрямування. Тому в амбулаторіях ЗПСМ рекомендується прегравідарна підготовка у «Школі відповідального батьківства», хоча й з обмеженими технологіями з доведеною ефективністю, а саме – не визначені порядок обстеження вагітної на ПСШ, контроль вакцинації вагітної, не пропонується визначення вмісту вітаміну D, який має велике прогностичне значення у профілактиці невиношування вагітності.

З профілактичною метою при нагляді за вагітною в амбулаторних умовах ЛЗП–СМ необхідно дотримуватись плану ведення вагітних за конкретним графіком візитів, що відповідає рекомендованим технологіям ВООЗ [26].

Із наведених вимог щодо виконання своїх функціональних обов'язків ЛЗП–СМ видно, що спостереженню за перебігом вагітності приділяється значна увага на національному рівні шляхом методичної допомоги. Окрім цього, ЛЗП–СМ, щоб діагностувати ускладнення перебігу вагітності, повинен мати терапевтичні, хірургічні, офтальмологічні, акушерсько-гінекологічні та інші вузькоспрямовані навички. Моніторинг якості інтеграції акушерсько-гінекологічних послуг на рівень ПМД, як і контроль впровадження цього процесу, нічим, ні іншими нормативними документами не визначені. Результатів наукових досліджень ефективності надання акушерської допомоги ЛЗП–СМ не знайдено у доступній вітчизняній літературі.

Щодо виявлення гінекологічної патології, то на ЛЗП–СМ покладаються завдання проводити профілактичні огляди як дорослого жіночого населення, так і, відповідно до законодавства України, дитячого та підліткового віку. Профілактичні огляди забезпечуються дівчатам з 14 років та всім жінкам за їхньою поінформованою згодою, які звернулися вперше у поточному році до ЗОЗ. Хоча законодавчою вимогою (ст.284 Цивільного Кодексу) не означено, що дівчаток віком до 14 років оглядають за дозволом батьків або законних представників.

У п. 4.4 наказу неправильно визначено проведення профілактичних оглядів дівчат з 18 років у присутності батьків, оскільки, згідно з Цивільним Кодексом, дівчата віком понад 14 років самостійно можуть звертатися до лікаря, а за ст. 285 батьки або законні представники можуть бути поінформовані щодо стану здоров'я їхньої дівчинки у разі звернення [28].

Діагноз захворювання встановлюється на підставі скарг, анамнезу, даних гінекологічного огляду та подальшого обстеження. Наступні ж заходи спрямовані на попередження онкологічної патології, і рекомендується здійснювати їх ЛЗП–СМ під час профілактичних оглядів жінок, а саме: проводять огляд та пальпацію грудних залоз, огляд шийки матки в дзеркалах,

забір вагінальних мазків для онкоцитологічного (за відсутності патології – 1 раз на 3 роки) і бактеріоскопічного досліджень (за показаннями), виконують пробу Шиллера, бімануальне обстеження, пальцеве ректальне обстеження.

Інтеграція акушерсько-гінекологічної допомоги на рівень ПМД чітко прослідковується і в розробленій примірній посадовій інструкції ЛЗП–СМ з надання акушерсько-гінекологічної допомоги [26]. Зокрема, за основними компетенціями СЛ проводиться медична оцінка над вагітною за допомогою виконання таких заходів:

I. Профілактична та інформаційно-просвітницька робота:

1. Організація школи відповідального батьківства. Консультування та проведення навчання майбутніх батьків з питань вигодовування, догляду за залишком пуповини та шкірою немовляти, безпеки дитини, характеру сну та випорожнень, нормального фізичного та психічного розвитку дитини, графіку щеплень та ін.

2. Розроблення індивідуальних рекомендацій та проведення консультування батьків з питань: порушення харчування і вигодовування; порушення поведінки дитини; взаємостосунків між батьками і дитиною та ін.

3. Координація вирішення психосоціальних проблем, що виникають у вагітних та в їхніх сім'ях.

4. Навчання вагітних раціонального режиму дня, харчування.

5. Консультування та підготовка вагітних та членів їхніх сімей до появи новонародженого.

6. Консультування з питань підготовки до пологів.

7. Консультування вагітної щодо ознак початку пологів.

8. Індивідуальні і групові консультування з питань профілактики ПСШ/ВІЛ, планування сім'ї, методів контрацепції, у тому числі післяпологової контрацепції, профілактики вроджених вад розвитку (насамперед за допомогою фолієвої кислоти), репродуктивних ризиків, ендемічних хвороб; імунопрофілактики.

II. Діагностика вагітності, спостереження та організація маршруту вагітної:

1. Діагностика та спостереження за вагітними з фізіологічним перебігом вагітності згідно з чинним клінічним протоколом; своєчасне взяття вагітних на облік (до 12 тиж гестації).

2. Організація роботи на робочому місці.

3. Зосереджена на пацієнтові допомога.

4. Володіння спеціальними навичками.

5. Всебічний, комплексний підхід.

6. Холістичний підхід.

7. Взаємодія з другим рівнем надання медичної допомоги (своєчасне скерування вагітної до акушера-гінеколога та на інструментальне (УЗД) і параклінічне обстеження).

8. Розроблення індивідуального плану дій вагітної (і дорослих членів родини, що мешкають з нею) при ознаках початку пологової діяльності.

9. Планове скерування до пологового будинку.

10. Виявлення та скерування вагітних груп ризику на вищий рівень надання медичної допомоги: діагностика відхилень від фізіологічного перебігу вагітності; направлення на 2-й рівень; зворотний зв'язок з 2-м

рівнем (обмін інформацією); контроль за виконанням вагітної рекомендації спеціалістів вищого рівня.

11. Надання допомоги вагітним при невідкладних станах згідно з клінічними протоколами і настановами; дистанційне консультування зі спеціалістами 2-го і 3-го рівнів і отримання від них вичерпної інформації щодо клінічної ситуації; організація транспортування на вищий рівень (за потреби), ретельне документування наданої допомоги; негайне направлення до спеціаліста при прогностично тяжких ускладненнях вагітності.

14. Динамічне спостереження за породіллями: отримання від фахівців 2-го і 3-го рівнів вичерпної інформації щодо стану породіллі і новонародженого; виконання призначень фахівців 2-го і 3-го рівнів та контроль за дотриманням їхніх рекомендацій породіллями; організація патронажу згідно з чинними клінічними протоколами та настановами; консультування з питань гігієни у післяпологовий період та з питань підтримки грудного вигодовування.

15. Профілактика, рання діагностика і надання допомоги при післяпологових ускладненнях з легким перебігом (психологічний статус, лактостаз, тріщини сосків, затримка інволюції матки) та скерування за необхідності породіль на вищий рівень; організація психосоціальної підтримки інших членів сім'ї.

III. Практичні і комунікативні навички:

1. Проведення консультувань, бесід, лекцій, тренінгів.
2. Оцінювання стану вагітної, показників життєво важливих функцій, визначення ступеня невідкладності випадку.

3. Огляд у дзеркалах, здійснення бімануального гінекологічного обстеження, забір матеріалу для цитологічного та бактеріоскопічного досліджень, пальцеве та ректальне обстеження, огляд і пальпація грудних залоз.

4. Проведення і оцінювання експрес-тесту на вагітність, вимірювання висоти стояння дна матки, обводу живота, терміну вагітності та дати пологів за датами останньої менструації та першого руху плода.

5. Визначення положення плода у матці, оцінювання стану плода (аускультация серцебиття, ведення графіків).

6. Визначення ступеня зрілості шийки матки, оцінювання ступеня ризику у вагітних.

7. Оцінювання параклінічних методів обстеження вагітної.

На нашу думку, опосередковано можна зробити висновки щодо готовності ЛЗП–СМ надавати гінекологічну допомогу на підставі результатів соціологічного дослідження інформованості ЛЗП–СМ про профілактику раку шийки матки (Т.В. Благуляк, 2015).

Як зазначено у дослідженні, рівень інформованості ЛЗП-СМ щодо профілактики раку шийки матки має визначальне значення у сучасних умовах організації вітчизняної системи охорони здоров'я, яка характеризується пріоритетністю СМ. На спеціалістів з СМ покладається відповідальність за профілактичну роботу.

Про питання обстеження шийки матки, викладені у клінічному протоколі «Доброякісні та передракові процеси шийки матки», затвердженого Наказом МОЗ України від 31.12.2003 №676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерства та гінекології», знала

тільки половина опитаних спеціалістів (44,2%), а про визначену протоколом необхідність під час обстеження шийки матки насамперед здійснити забір матеріалу для цитологічного дослідження не знали 37,2%, а про пробу Шиллера як важливу діагностичну процедуру, дуже просту у використанні, взагалі не знав ніхто із опитаних СЛ (оброблення шийки матки розчином Люголя, що візуально демонструє незабарвлені патологічні ділянки, у разі виявлення яких пацієнтку необхідно скерувати на обстеження до акушера-гінеколога, щоб не допустити розвитку раку шийки матки).

Показовим стало дослідження обізнаності ЛЗП–СМ щодо першочергових стратегічних підходів до ведення жінок віком до 23 років із патологією шийки матки, про що особливо наголошено у клінічному протоколі. Інформовані про бактеріоскопічне обстеження з метою виключення запального процесу лише 16,3%, про обстеження на наявність вірусу папіломи людини (ВПЛ) – 48%, забір матеріалу для цитологічного дослідження – 65%. Одержані результати свідчать про недостатню підготовленість ЛЗП-СМ до проведення профілактичних заходів щодо раку шийки матки.

Загально відомо, що у разі виявлення запального процесу необхідно провести протизапальну терапію, про що знають лише 7,0% СЛ. Це свідчить про низький рівень підготовки не лише з питань профілактики раку шийки матки, а й загальних питань, оскільки будь-яке запалення потребує протизапальної терапії.

Певна кількість СЛ хибно вважають, що ІПСШ профілакує внутрішньоматкова спіраль, гормональна контрацепція, переривання статевого акту та бар'єрні засоби (шийкові ковпачки, вагінальні свічки і таблетки, вагінальні креми). Це свідчить про невідповідність СЛ з питань планування сім'ї. Відоме гасло ефективних медичних технологій за ВООЗ – «не втратити пацієнта» (тобто використати усі наявні можливості при одночасному виявленні патології, лікувати її і одночасно провести обстеження з подальшим контролем результатів). Контроль результатів не проводять 53% ЛЗП-СМ. Наприклад, так використовуються синдромний метод у разі виявлення ІПСШ.

З такими інноваційними технологіями профілактики раку шийки матки, як профілактика інфікування ВПЛ, що є причиною виникнення раку шийки матки у 80–90% випадків, та з вакцинопрофілактикою ВПЛ ознайомлені у середньому 53,5% ЛЗП–СМ, що є важливим чинником неефективності профілактичного напрямку ПМД.

Отже, за наведеними даними можна стверджувати, що ЛЗП-СМ не мають достатньої підготовки з питань акушерства та гінекології, а тому рівень інтеграції акушерсько-гінекологічних послуг на рівень ПМД є недостатнім. Це впливає на зниження ефективності ПМД [29].

У проведеному дослідженні у 2018 р. [23] майже половина (45,3%) пацієнтів, яких лікував ЛЗП-СМ, незадоволена якістю наданої медичної допомоги; 96,0% СЛ отримали підготовку з СМ шляхом перепідготовки на післядипломному рівні, з них 78,2% пройшли перепідготовку зі спеціальності лікаря-терапевта, 13,9% – лікаря-педіатра, 0,3% – лікаря-інфекціоніста, 2,6% – акушера-гінеколога, 5,0±1,1% – з іншої лікарської спеціальності. Підготовку з СМ в інтернатурі як первинну спеціалізацію отримали 4,0%; лише половина ЛЗП-

СМ мають задовільні умови організації їхньої роботи та детально ознайомлені з табелем оснащення сімейної амбулаторії. Жоден лікувальний заклад, в якому працюють опитані ЛЗП-СМ, не має обладнання у повній відповідності до унормованого табеля оснащення.

Отже, умови роботи ЛЗП-СМ недостатньо організовані для надання якісних послуг, зокрема спостерігається недостатня кваліфікаційна підготовка, відсутність необхідного обладнання та оснащення робочого місця, а також слабкі мотиваційні важелі організації його роботи не дають змоги забезпечити ефективну ПМД, у тому числі інтеграційні процеси щодо впровадження акушерсько-гінекологічних послуг на рівні ПМД.

З метою удосконалення та розвитку ПМД МОЗ України у 2018 р. унормовує порядок організації ПМД Наказом від 19.03.2018 № 504 «Про затвердження порядку надання первинної медичної допомоги», у якому передбачається динамічне спостереження за неускладненою вагітністю та (у разі потреби) направлення до акушера-гінеколога закладу вторинної медичної допомоги. Про виявлення гінекологічної патології галузевий наказ у СМ не зазначається. Перелік лабораторних та інструментальних діагностичних досліджень, що здійснюються у межах медичних послуг з надання ПМД, також не визначає проведення фізикального гінекологічного обстеження або бактероскопічного чи цитологічного досліджень. На нашу думку, такі підходи не сприяють інтеграції акушерсько-гінекологічних послуг на рівень ПМД [30].

На сьогодні певні процеси інтеграції акушерсько-гінекологічних послуг на рівень ПМД визначаються клінічними протоколами з акушерської та гінекологічної патології: «Кесарів розтин» [31], «Планування сім'ї» [32], «Залізодефіцитна анемія» [33], «Аномальні маткові кровотечі» [34], «Тактика ведення пацієнок з генітальним ендометріозом» [35], «Профілактика

передачі ВІЛ від матері до дитини» [36], у якому, до прикладу, визначаються консультативні послуги для ВІЛ-інфікованих вагітних щодо:

- використання презервативів для профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ);
- ризику передачі ВІЛ плоду і новонародженому та способи її попередження;
- доцільності консультування статевих партнерів вагітної у разі негативного результату на ВІЛ у жінки;
- ризику і профілактики перинатальної передачі вірусів гепатиту В (ВГВ) і гепатиту С (ВГС);
- ризику післяпологової передачі ВІЛ при грудному вигодовуванні і рекомендації з вигодовування дитини штучними дитячими сумішами;
- планування сім'ї та сучасних методів контрацепції для попередження небажаної вагітності.

Аналіз свідчить, що між галузевим Наказом з питань ПМД № 504 «Про затвердження порядку надання первинної медичної допомоги», у якому не визначені для ЛЗП-СМ обстежувальні та інструментальні акушерсько-гінекологічні технології, та означеними клінічними протоколами, затвердженими наказами МОЗ України, існують юридичні колізії, які не сприяють інтеграції акушерсько-гінекологічних послуг на рівень ПМД.

ВИСНОВКИ

Отже, з огляду на проведений аналіз інтеграція акушерсько-гінекологічних послуг на рівень ПМД є вкрай недосконалою, що робить її недоступною для населення, неефективною у профілактичному спрямуванні, недосяжною для організації лікувального процесу у випадках гінекологічних захворювань. Зважаючи на доведену ефективність інтеграції акушерсько-гінекологічних послуг на рівень ПМД, є нагальна потреба їхнього удосконалення.

Відомості про авторів

Жилка Надія Яківна – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. *E-mail: zhyhka.nadya@gmail.com*

Слабкий Геннадій Олексійович – ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, пл. Народна, 3. *E-mail: g.slabkiy@ukr.net*

Щербінська Олена Станіславівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5401-7110>

Information about the authors

Zhyhka Nadiia Ya. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04112, Kyiv, 9 Dorohozhytska Str.
E-mail: zhyhka.nadya@gmail.com

Slabkiy Gennadii O. – Uzhhorod National University, 88000, Uzhhorod, 3 Narodna Square. *E-mail: g.slabkiy@ukr.net*

Shcherbinska Olena S. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04112, Kyiv, 9 Dorohozhytska Str.
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5401-7110>

Сведения об авторах

Жилка Надежда Яковлевна – Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. *E-mail: zhyhka.nadya@gmail.com*

Слабкий Геннадий Алексеевич – ГБУЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3. *E-mail: g.slabkiy@ukr.net*

Щербинская Елена Станиславовна – Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5401-7110>

ПОСИЛАННЯ

- Dionne S. Kringos, Wienke GW, Boerma Allen Hutchinson, Richard B. Saltman, editors. Organization of primary care in a changing Europe. ed by. World health organization; 2018. 163 p.
- National Strategy for Health Care Reform in Ukraine for the period 2015-2020. [Internet]. Strategic Advisory Group on Health Care Reform in Ukraine; 2015. 41 p. Available from: <http://health-sag.org.ua/strategiya>
- Lazoryshynets VV, Lisnevska NO, Kov-alchuk LYa [et al.]. Healthcare of Ukraine: state, problems, prospects: specialized edition. Kyiv; 2014. 608 p.
- Order of the Ministry of Health of Ukraine dated March 19, 2018 № 504 On approval of the Procedure for providing primary care. [Internet]. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukrainivid-19032018--504-pro-zatverdzhennjaporjadku-nadannja-pervinnoi-medichnoiodpomogi>
- The state of health of the female population in Ukraine in 2017. [Internet] / Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine; 2018. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMX-VII.html> / [appeal date 20.05.2020].
- Fedorenko ZP, Hulak LO, Horokh YeL, Ryzhov AYu, Sumkina OV, Kutsenko LB. Cancer in Ukraine: morbidity, mortality, indicators of oncology service [Internet]. 2019. Available from: <http://www.ncru.inf.ua/publications/> [appeal date 14.04.2020].
- Dumanskyi YuV, Syniachenko OV, Yhnatenko HA. Family doctor (general practitioner). Donetsk: lzd-vo meduniver; 2013. 253 p.
- Syniachenko OV. editor. General practice – family medicine. General practice–family medicine. Donetsk: LLC Nord-Press; 2011. 670 p.
- Concept of the General Practice/Family Medicine Development Program for 2006-2010 [Internet]. Available from: <http://www.moz.gov.ua>.
- Moskalenka VF, editor. Social medicine and health care organization (for students of the dental faculty). Kyiv: Book-plus; 2010. 328 p.
- Campos-Outcalt D, Senf J, Pugno PA, McGaha AL. Family medicine specialty selection: a proposed research agenda. Fam. Med. 2007;39(8):585-9.
- Mazhak I. Family medicine at the stage of formation: a comparative analysis of Ukraine and Poland. Kiev; 2010. 377 p.
- WHO Traditional Medicine Strategy 2014–2023 [Internet]. WHO, 2013. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21201ru/s21201ru.pdf>. – Name from the screen
- WHO Declaration, 1978 [Internet]. Available from: <http://www.euro.who.int/ru/publications/policy-documents/declaration-of-alma-ata.1978>
- Family Medicine Information Center [Internet]. Available from: fammc@moz.gov.ua
- Al-Aama T. Falls in the elderly: Spectrum and prevention. Can. Fam. Physician. 2011;57(7):771-6.
- Health for All Policy Framework in the WHO European Region [Electronic resource]. WHO Regional Committee for Europe. Bucharest, Romania, 12-15 September 2005. Fifty-fifth session. Available from: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/87884/RC55_rdoc08.pdf?ua=1
- The Contribution of Family Medicine to Improving Health Systems : A guidebook from the World Organization of Family Doctors, Second edition [Electronic resource] / editor Michael Kidd; published June 2013. Available from: <http://www.globalfamilydoctor.com/Internationalissues/WONCAGuidebook.aspx>
- Matiukha LF. Medico-social substantiation of optimization of the system of primary medical care on the basis of family medicine in Ukraine: author's ref. dis... ..d.med.n. Kyiv; 2011. 45 p.
- Bertolini R, Brassart C, Galanaki C. Review of the commitments of WHO European Member States and the WHO Regional Office for Europe between 1990 and 2010: analysis in the light of the Health 2020 strategy. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2012. 5 p.
- Jameson MG, Rixey S. Medical controversies: the great divides. Md. Med. 2011;12(1):5–12.
- Odrynskyi V.A. Medico-social substantiation of the model of primary medical and sanitary care for the rural population at the level of the administrative district [Text]: author's ref. dis. ... cand. honey. Sciences: 14.02.03. Nat. honey. acad. postgraduate. education named after PL Shupik. Kyiv. 2015. 27 p.
- Kudria AV. Medico-social substantiation of the functional-organizational model of improving the work of a general practitioner - a family doctor. Kyiv. 2018. 217 p.
- The world health report 2008 : primary health care now more than ever. Geneva: WHO, 2008. 152 p.
- The PHAMEU project. Utrecht, Netherlands Institute for Health Services, 2008 [Internet]. Available from: <http://www.phameu.eu>
- Order of the Ministry of Health of Ukraine №503 of 28.12.2002. On the improvement of outpatient obstetric and gynecological care in Ukraine [Internet]. Available from: https://zakononline.com.ua/documents/show/42010_487504
- About the organization of outpatient obstetric and gynecologic care in Ukraine: the order of the Ministry of Health of Ukraine from 15.07.2011 № 417 [Internet]. Available from: <http://www.moz.gov.ua>. – Name from the screen.
- The Civil Code of Ukraine.
- Blahuliak TV. Medico-social substantiation of optimization of the system of complex prevention of cervical cancer. Kharkiv. 2015. 194 p.
- Order of the Ministry of Health of Ukraine dated March 19, 2018 № 504 On approval of the procedure for providing primary care.
- Clinical protocol for obstetric care Caesarean section. Order of the Minister of Health of Ukraine 27.12.2011 № 977.
- Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care Family Planning. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated January 21, 2014. № 59.
- Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care Iron deficiency anemia. Order of the Ministry of Health of Ukraine 02.11.2015 № 709.
- Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. Abnormal uterine bleeding. Order of the Ministry of Health of Ukraine 13.04.2016 № 353.
- Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Tactics of management of patients with genital endometriosis». Order of the Ministry of Health of Ukraine 06.04.2016 № 319.
- Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care Prevention of mother-to-child transmission. Order of the Ministry of Health of Ukraine 16.05.2016 № 449.

Стаття надійшла до редакції 27.05.2021

DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2021.238162>

Лікування за допомогою інтравагінального гелю з діоксидом кремнію, селенітом і лимонною кислотою з метою сприяння регресії ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL, покращенню статусу щодо p16/Ki67 і кліренсу ВПЛ з високим ризиком у матеріалі з шийки матки

A. Mueller, M. Sailer, P.A. Regidor

Journal: International Journal of Medical Device and Adjuvant Treatments 2020; 3: e249

Title: Treatment with an intravaginal gel containing siliceous dioxide, selenite, and citric acid to promote regression of ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL, p16/Ki67 status and improve clearance of hr-HPV in cervical specimens

Link: <https://www.ijmdat.com/wp-content/uploads/sites/3/2020/06/e249-Treatment-with-an-intravaginal-gel-containing-siliceous-dioxide-selenite-and-citric-acid.pdf>

Exeltis Germany GmbH, Ismaning, Germany

Мета: визначення здатності інтравагінального гелю, який містить сильно диспергований діоксид кремнію (SiO_2) та антиоксидантну суміш з лимонної кислоти і селеніту натрію, викликати регресію цитопатологічних змін і впливати на статус інфікованості ВПЛ з високим ризиком та наявність пухлинних маркерів p16/Ki67 (тест «CINtec® PLUS»).

Пацієнти та методи. У контрольованому дослідженні брали участь жінки (n=100), у яких було встановлено підозрілі зміни у мазках з шийки матки (ASC-US, LSIL, ASC-H або HSIL). Гель наносили протягом 3×28 днів. Через три місяці учасницям робили ПаП-тест, визначали наявність штамів ВПЛ з високим ризиком, а також експресію пухлинних маркерів p16/Ki67. Ще через три місяці ПаП-тест і аналіз на наявність p17/Ki67 проводили повторно. Отримані результати порівнювали з даними 106 жінок, які відповідали тим самим критеріям включення, однак не отримували жодного лікування.

Результати. Через шість місяців цитологічні результати ПаП-тесту покращилися у 80,9% учасниць дослідження з тестової групи, зникнення ознак інфікування ВПЛ з високим ризиком спостерігалось у 53% випадків. Через шість місяців тільки у 5,3% були наявні онкомаркери p16/Ki67 порівняно з 75,0%, визначеними на початку дослідження. У групі порівняння покращення за результатами ПаП-тесту спостерігалися у 37,1% випадків, за результатами тесту «CinTec» – у 18,6%, однак кліренсу ВПЛ з високим ризиком у жодному випадку не було зареєстровано. Покращення значним чином були пов'язані з лікуванням.

Заключення. Вагінальний гель, який містить SiO_2 , селеніт натрію та лимонну кислоту, може сприяти регресії підозрілих цитологічних змін і кліренсу ВПЛ з високим ризиком.

Ключові слова: вагінальний гель, ПаП-тест, кліренс ВПЛ, діоксид кремнію.

Treatment with an intravaginal gel containing siliceous dioxide, selenite, and citric acid to promote regression of ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL, p16/Ki67 status and improve clearance of hr-HPV in cervical specimens

A. Mueller, M. Sailer, P. A. Regidor

Objective: An intravaginal gel containing highly dispersed silicon dioxide (SiO_2) and an anti-oxidative combination of citric acid and sodium selenite was tested for its ability to promote regression of abnormal cytological findings and its influence on hr-HPV status and tumor markers p16/Ki67 (CINtec® PLUS test).

Patients and methods: A control study was performed, including women (n=100) diagnosed with conspicuous cervical smears (ASC-US, LSIL, ASC-H, or HSIL). The gel was applied for 3×28 days. After three months, participants were analyzed for Pap status, hr-HPV strains, and expression of tumor markers p16/Ki67. Three months later, Pap testing and p16/Ki67 analysis were repeated. The results were compared to those of 106 women who met the same inclusion criteria but did not obtain any treatment.

Results: After six months, cytological Pap findings were improved in 80.9% of the participants in the treated group, and the clearing of hr-HPV was observed in 53% of cases. Only 5.3% were tested p16/Ki67 positive after six months in comparison to 75.0% at baseline. In the comparison group, 37.1% of the Pap smears and 18.6% of the CinTec results were improved, but no hr-HPV clearance was observed. The improvements were highly significant for the treatment.

Conclusions: The vaginal gel containing SiO_2 sodium selenite, and citric acid may support the healing of conspicuous cytological findings and clearance of hr-HPV.

Keywords: Vaginal gel, Pap testing, HPV clearance, Silicon dioxide.

**Лечение с помощью интравагинального геля с диоксидом кремния, селенитом и лимонной кислотой с целью содействия регрессии ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL, улучшению статуса по p16/Ki67 и клиренса ВПЧ с высоким риском в материале из шейки матки
A. Meuller, M. Sailer, P.A. Regidor**

Цель: определение способности интравагинального геля, содержащего сильно диспергированный диоксид кремния (SiO₂) и антиоксидантную смесь из лимонной кислоты и селенита натрия, вызывать регрессию цитопатологических изменений и влиять на статус инфицированности ВПЧ с высоким риском и наличием опухолевых маркеров p16/Ki67 (тест «CINtec® PLUS»).

Пацієнти і методи. В контроліруемому дослідженні брали участь жінки (n=100), у яких були установлені підозрітливі зміни в мазках із шийки матки (ASC-US, LSIL, ASC-H або HSIL). Гель наносили в течение 3×28 днів. Через три місяці учасницям робили ПАП-тест, визначали наявність штамів ВПЧ з високим ризиком, а також експресію онкологічних маркерів p16/Ki67. Ще через три місяці ПАП-тест і аналіз на наявність p17/Ki67 проводили повторно. Отримані результати порівнювали з даними 106 жінок, які відповідали тим же критеріям включення, однак не отримали жодного лікування.

Результати. Через шість місяців цитологічні результати ПАП-тесту покращилися у 80,9% учасників дослідження із тестової групи, зникнення ознак зараження ВПЧ з високим ризиком спостерігалося в 53% випадків. Через шість місяців тільки у 5,3% були виявлені онкомаркери p16/Ki67 порівняно з 75,0%, визначеними на початку дослідження. В групі порівняння покращення за результатами ПАП-тесту спостерігалося в 37,1% випадків, за результатами тесту «CinTec» – в 18,6%, однак кліренс ВПЧ з високим ризиком ні в одному випадку не було зареєстровано. Улучшения значительным образом были связаны с лечением.

Заключення. Вагінальний гель, що містить SiO₂, селеніт натрію та лимонну кислоту, може сприяти регресії підозрітливих цитологічних змін і кліренсу ВПЧ з високим ризиком.

Ключові слова: вагінальний гель, ПАП-тест, кліренс ВПЧ, диоксид кремния.

Згідно з даними ВООЗ, 311 000 жінок з усього світу померли від раку шийки матки у 2018 році [1]. Важливою передумовою розвитку цього захворювання є тривале інфікування штамом вірусу папіломи людини (ВПЛ) з високим ризиком. Ці віруси належать до патогенів, що передаються статевим шляхом і уражують базальні епітеліальні клітини шийки матки.

У ядрі уражених клітин геном вірусу може існувати у стані стабільної епісоми, а реплікація відбувається у невеликих кількостях паралельно до клітинного циклу. Ця так звана латентна фаза життєвого циклу вірусу може тривати десятиріччями, однак вона також може переходити у вегетативну реплікацію вірусної ДНК. Завдяки впливу вірусних білків відбувається пригнічення механізмів апоптозу та зупинки циклу. Отже, вірусна ДНК і білки продукуються у великій кількості у клітинах, що знаходяться у верхньому шарі плоского епітелію, на кінцевій стадії диференціації, і звідси віріони виділяються під час нормального процесу розпаду клітин. Унаслідок значного пошкодження клітинних механізмів контролю може відбутися неопластична трансформація тканини [2, 3]. Однак кліренс ВПЛ-інфекції може відбутися спонтанно завдяки нормальній імунній відповіді, і передракові зміни на будь-якій стадії здатні зникати самостійно. Додаткові фактори ризику, зокрема паління тютюну та наявність інших інфекцій, що передаються статевим шляхом, відіграють важливу роль у посиленні неопластичних змін [4].

Загалом розвиток карциноми шийки матки – це тривалий процес, який характеризується наявністю значно виражених диспластичних передракових змін. Відповідно до цього було розроблено стратегії скринінгу, які включають дослідження мазків з шийки матки (ПАП-тест). Цитологічні зміни класифікують згідно з номенклатурною системою Бетесда, яка розрізняє доброякісні та злоякісні зміни у різних типах клітин, що дозволяє оцінювати ризик прогресії і завдяки цьому підбирати належні тактики лікування [5].

Зміни низького ступеня злоякісності, такі, як ASC-US (атипові клітини плоского епітелію нез'ясованого генезу) і LSIL (слабовиражене плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження), досить часто можуть спонтанно регресувати до нормального стану протягом 1–2 років, однак в інших випадках відбувається прогресування до більш тяжких станів, що характеризують як цервікальну інтраепітеліальну неоплазію 2-го і 3-го типів (ЦІН 2/3) [4, 5]. Шлях розвитку таких змін залежить від додаткових факторів, наприклад, віку, наявності штамів ВПЛ з високим ризиком, а також інших чинників ризику [6–10].

Саме для того, щоб уникнути надмірного лікування змін низького ступеня злоякісності, стратегії скринінгу зазвичай включають тестування на ВПЛ з високим ризиком [11, 12]. Це допомагає оцінити ризик прихованого чи потенційного прогресування до високого ступеня злоякісності. Подальший інструмент діагностики для оцінювання змін низького рівня з зіставною чи навіть вищою специфічністю і чутливістю – це подвійне визначення білків-онкомаркерів p16 і Ki67 за допомогою комерційно доступної тест-системи «CinTec» [13, 14].

Проводилися дослідження ефективності різних терапевтичних підходів щодо сприяння регресії змін низького ступеня злоякісності чи профілактики їхнього прогресування. До таких методик належить використання 5-фторурацилу, куркуміну, імківіоду, інтерферону, вітаміну D та інших речовин [15–17]. Також вивчалася ефективність пробіотиків [18]. Однак сьогодні все ще відсутні переконливі стратегії запровадження таких лікувальних підходів.

Нещодавно було розроблено вагінальний гель на основі суміші лимонної кислоти та селеніту натрію, які володіють антиоксидантними властивостями. Оксидантний стрес, тобто наявність активних форм кисню, потенційно може призводити до пошкодження ДНК і сам по собі є канцерогенним кофактором. Крім того, результати декількох досліджень демонструють ймо-

вірний зв'язок між оксидантним стресом і наслідками ВПЛ-інфекції: вища концентрація активних форм кисню, скоріш за все, пов'язана з більш високим ризиком вірусної персистенції чи прогресії, а збирання вірусних частинок може залежати від місцевого окисно-відновного градієнта [19]. Окисно-відновний потенціал селеніту у кислих розчинах відносно низький, тому відповідні високі антиоксидантні властивості можуть бути корисними у різних фармацевтичних умовах [20]. Також вагінальний гель містить частинки сильно диспергованого діоксиду кремнію (SiO_2), які можуть зв'язувати білкові молекули. Результати попереднього дослідження тривалістю 16 тижнів свідчать про те, що внутрішньовагінальне уведення гелю покращує цитологічний стан у жінок з патологічними результатами мазка з шийки матки порівняно з контрольною групою [21]. У цьому дослідженні ми намагалися визначити подальші характеристики дії гелю.

ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ

Дизайн дослідження

Це контрольоване дослідження було проведено з метою оцінити вплив інтравагінального гелю, який містить сильно диспергований діоксид кремнію (SiO_2) та антиоксидантну суміш з лимонної кислоти та селеніту натрію, на підозрілі результати цитологічного дослідження мазка з шийки матки.

У дослідженні взяли участь 206 жінок, з яких 100 було зараховано до лікувальної групи, а 106 – до групи контролю. Вік учасниць становив від 25 до 60 років. У них у всіх було встановлено цитологічний діагноз ASC-US (атипові клітини плоского епітелію нез'ясованого генезу), LSIL (слабовиражене плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження), ASC-H (атипові клітини плоского епітелію нез'ясованого генезу, які не дозволяють виключити HSIL) або HSIL (сильно виражене плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження) згідно з системою класифікації Бетесда. Учасниці підписали інформовану згоду, мали негативні результати тесту на вагітність, а також використовували належні методи контрацепції протягом усього періоду проведення дослідження.

Жінки з онкологічною карциною, імунологічними захворюваннями, хронічними вірусними інфекціями (у тому числі й гепатитом), які отримують імуносупресивне лікування, вагітні, мають алергію до будь-якого компонента гелю, а також у яких за результатами кольпоскопії виникла підозра на інвазивну карциному, були виключені з дослідження.

Пацієнткам було проведено цитологічні тести, визначено наявність онкомаркерів p16/Ki65 і статус інфікування ВПЛ з високим ризиком на початку проведення дослідження (див. нижче). Після цього жінки з лікувальної групи повинні були наносити 5 мл інтравагінального гелю («DeflaGyn®», Exeltis Germany GmbH, Ismaning, Germany) протягом 3×28 днів за допомогою одноразового аплікатора. Під час менструації було рекомендовано припинити використання на час кровотечі (3–5 днів протягом циклу).

Через три місяці так само, як і до цього, повторювали визначення цитологічного статусу, експресії

білків-онкомаркерів p16/Ki67 та інфікованості ВПЛ з високим ризиком. Крім того, ще через три місяці («шість місяців») – періоду, протягом якого учасниці не отримували жодного лікування, було проведено цитологічний аналіз мазків з шийки матки та визначено експресію p16/Ki67.

Кінцева точка дослідження полягала в успішному лікуванні, яке визначали за регресією у цитологічних змінах до таких, що є менш вираженими, або за повною ремісією до NILM (злякисність неможливо визначити) та кліренсом ВПЛ з високим ризиком. Також проводився тест на експресію p16/Ki67. Безпечність використання вагінального гелю «DeflaGyn®» оцінювали шляхом реєстрації побічних ефектів і визначення системної абсорбції селену.

Дослідний матеріал

Вагінальний гель «DeflaGyn®» (Exeltis Germany GmbH, Ismaning) створено на основі водного розчину, сильно диспергованого SiO_2 (2 мг/мл), який може абсорбувати патогени та інші частинки, а також натрію селеніту пентагідрату з антиоксидантними властивостями (0,166 мг/мл, що еквівалентно 250 мкг селену у щоденній дозі, яка становить 5 мл); а кислотність посилено за допомогою лимонної кислоти (4,96 мг/мл) таким чином, щоб рівень рН становив 3,0. Іншими компонентами, які виконують роль консервантів і гелетвірних речовин, є гідроксипропілцелюлоза, сорбат калію і бензоат натрію відповідно.

Забір зразків і методи аналізу

На початку дослідження, через три і шість місяців пацієнткам робили мазок з шийки матки, який після цього фарбували за Папаніколау та оцінювали згідно з системою класифікації Бетесда. Крім того, у зразках визначали експресію білків-онкомаркерів p16 і Ki67 за допомогою тесту «CINtec® PLUS» (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). Відповідно до цього тесту подвійне зафарбовування свідчить про онкогенну трансформацію клітин.

Визначення ВПЛ виконували за допомогою тесту «cobas® 4800» (Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, NJ, USA) – тест-системи на основі ПЛР, яка визначає ДНК ВПЛ з високим ризиком, до яких належать 16-й і 18-й штами, а також ще 12 типів, пов'язаних з високим ризиком. Оцінювання абсорбції селену проводили шляхом визначення його концентрації у сироватці крові на початку дослідження та через три місяці.

Для оцінювання описових даних використовували програму «Microsoft Office Excel». Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення «Quickcalcs» (<http://www.graphpad.com/quickcalcs/>; GraphPad Software, San Diego, CA 92108). Двосторонній точний тест Фішера і р-величину використовували для вирахування статистичної значущості взаємозв'язку між лікуванням вагінальним гелем «DeflaGyn®» і цитологічними покращаннями, кліренсом ВПЛ і результатами тесту «CINtec® PLUS».

Схвалення етичної комісії

Схвалення етичної комісії було отримано від Мультицентрового етичного комітету (Медична палата

Результати цитологічного дослідження мазків з шийки матки жінок, які отримували лікування вагінальним гелем

Дані 1		3 місяці					Дані 2	6 місяців				
		NILM	ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL		NILM	ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL
0	NILM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	ASC-US	17	4	0	1	0	21	16	4	1	0	0
58	LSIL	34	7	12	4	1	58	36	10	9	2	1
9	ASC-H	4	4	0	1	0	6	4	2	0	0	0
11	HSIL	1	3	4	1	2	9	2	2	1	3	1
100		56	18	16	7	3	94	58	18	11	5	2

Примітка. Затінення комірок відображає різні цитологічні зміни: чорний – прогресія до вищого ступеня уражень, сірий – персистенція, світло-сірий – регресія до нижчого ступеня уражень, білий – зміни, що не викликають підозри (ремісія). Через 6 місяців були використані інші вихідні значення («дані 2»), оскільки декілька пацієнток припинили участь у дослідженні.

Республіки Чехія, лютий 2017 р.) і Локального етичного комітету (Брно/Всетін, Оломоуц, Прага, жовтень 2017 р.). Це дослідження було зареєстровано у реєстрі ISRCTN під номером ID ISRCTN11009040 (<http://doi.org/10.1186/ISRCTN11009040>).

РЕЗУЛЬТАТИ

Цитологічні результати

У дослідженні взяли участь сто жінок з патологічними змінами у мазку з шийки матки. Вони отримали лікування вагінальним гелем, що містить SiO₂, селеніт і лимонну кислоту. У цій групі у 22% випадків було встановлено діагноз ASC-US, у 58% – LSIL, у 9% – ASC-H, а в 11% – HSIL (рисунок 1; ліва половина графіку, чорні стовпчики). У групі, з якою порівнювали результати експериментального ліку-

вання (група, яка не отримувала терапії), початкові дані були зіставними: зі 106 жінок у 23,6% було встановлено ASC-US, у 55,7% – LSIL, у 16% – ASC-H, а у 4,7% – HSIL (рисунок 1; права половина графіку, чорні стовпчики).

Протягом перших 3 місяців дослідження жодна учасниця не припинила своєї участі. Однак шість жінок з лікувальної групи та одна жінка з групи контролю вибули з дослідження протягом тримісячного періоду спостережень.

Після лікування вагінальним гелем протягом трьох місяців у 75% пацієнток покращилися цитологічні результати (тобто відбулося повне зникнення патологічних змін або їхній перехід на нижчий ступінь). Через 6 місяців покращання спостерігалось у 80,9% учасниць. Як наведено у таблиці 1, у 56% мазків з шийки матки

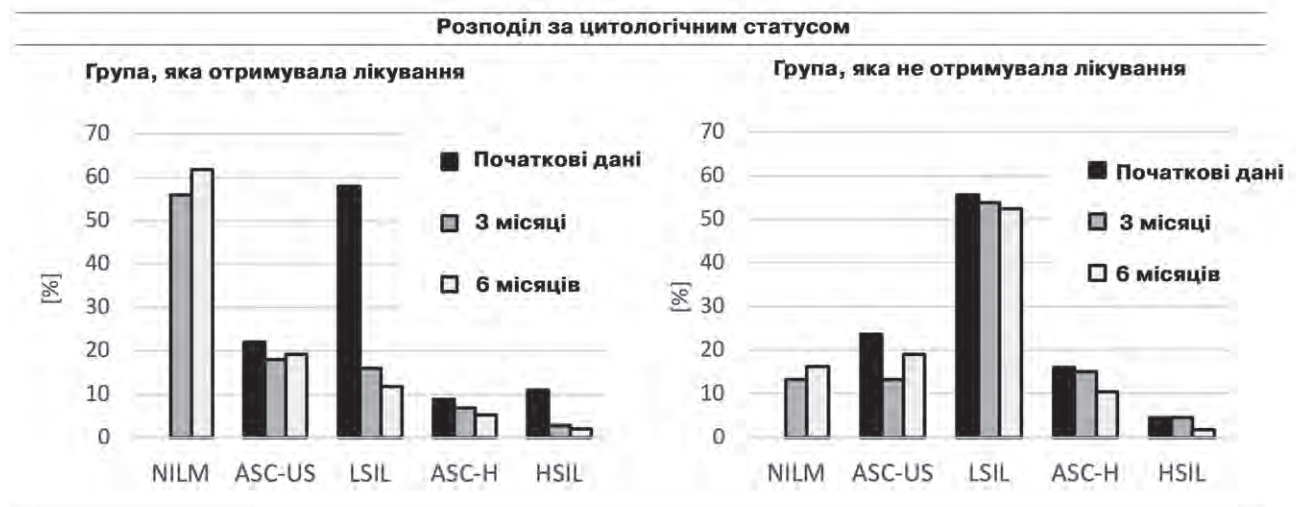


Рисунок 1. Результати цитологічного дослідження мазків з шийки матки. Наведено відсотковий розподіл. Мазки було взято на початку дослідження (чорні стовпчики), через 3 місяці (сірі стовпчики) і через 6 місяців (білі стовпчики). Одна група жінок отримувала лікування вагінальним гелем, який містить селеніт і SiO₂, протягом 3 місяців (ліва половина графіку; n=100 на початку дослідження і n=94 через 6 місяців); група порівняння не отримувала жодного лікування (права половина графіку; n=106 на початку дослідження і через 3 місяці, n=105 через 6 місяців). Протягом тримісячного періоду спостереження пацієнтки не отримували жодного лікування

Ремісія, регресія, персистенція та прогресія цитологічних змін

		3 місяці				6 місяців			
		Ремісія [%]	Регресія [%]	Персистенція [%]	Прогресія [%]	Ремісія [%]	Регресія [%]	Персистенція [%]	Прогресія [%]
Група, яка отримувала лікування	ASC-US	77.3	0.0	1.0	4.5	76.2	0.0	19.0	4.8
	LSIL	58.6	12.1	20.7	8.6	62.1	17.2	15.5	5.2
	ASC-H	44.4	44.4	11.1	0.0	66.7	33.3	0.0	0.0
	HSIL	9.1	72.7	18.2	0.0	22.2	66.7	11.1	0.0
Група, яка не отримувала лікування	ASC-US	16.0	0.0	32.0	0.6	25.0	0.0	29.2	45.8
	LSIL	10.2	8.5	76.3	5.1	10.2	13.6	67.8	8.5
	ASC-H	17.6	41.2	35.3	5.9	23.5	58.8	11.8	5.9
	HSIL	20.0	20.0	60.0	0.0	20.0	80.0	0.0	0.0

Примітка. У відсотках наведено питому вагу ASC-US, LSIL, ASC-H і HSIL через 3 і 6 місяців. Ремісія: повне зникнення, регресія: зміна до нижчого ступеня; персистенція: відсутність змін у результатах; прогресія: зміна до вищого ступеня.

було встановлено відсутність внутрішньоепітеліального ураження чи злоякісних змін (NILM), у 34% випадків – низький ступінь змін (ASC-US і LSIL), у 7% випадків було діагностовано ASC-H, а 3% через три місяці було віднесено до категорії HSIL з подальшим покращанням через шість місяців. Більш детально (таблиця 2) – 79,3% початкових випадків з LSIL і 76,2% випадків з ASC-US покращились, тоді як у 4,8% і 5,2% з них відбулося прогресування до вищого ступеня через шість місяців. У 100% змін, початково класифікованих як ASC-H, і 88,9% HSIL спостерігалось покращання через шість місяців.

У групі, яка не отримувала жодного лікування, спостерігалися менш виражені зміни (рисунок 1 і таблиця 3). Після закінчення дослідження (6 місяців) у 37,1% учасниць покращилися результати ПАП-тесту. Більш детально – у 16,2% не було знайдено підозрілих змін, тоді як у 71,4% випадків було встановлено ураження нижчого ступеня (ASC-US або LSIL), а у 12,4% випадків – ураження вищого ступеня (ASC-H або HSIL). У тих пацієток, яким початково було діагностовано

ураження низького ступеня (ASC-US і LSIL), покращання спостерігалось у 25% і 23,7% випадків відповідно. Покращання також відбулося в усіх учасниць з початково встановленим HSIL і у 82,4% – з ASC-US. Однак в одному випадку ASC-H відбулася прогресія до HSIL (таблиця 2).

Згідно зі статистичним аналізом, виконаним за допомогою точного тесту Фішера, використаного для порівняння незалежних вибірок, взаємозв'язок між лікуванням вагінальним гелем і загальним покращанням результатів цитологічного дослідження був значущим, якщо порівнювати з групою, яка не отримувала лікування ($p < 0,0001$).

Визначення ВПЛ з високим ризиком і p16/Ki67

Кліренс ВПЛ з високим ризиком оцінювали для визначення ефективності вагінального гелю. У 87,0% пацієток, віднесених до групи лікування, на початку дослідження було встановлено позитивний статус щодо інфікування ВПЛ з високим ризиком. Цей показник знизився до рівня 41% позитивних резуль-

Таблиця 3

Зміни у результатах цитологічного дослідження мазків з шийки матки жінок, які не отримували лікування

Дані 1		3 місяці					Дані 2	6 місяців				
		NILM	ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL		NILM	ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL
0	NILM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	ASC-US	4	6	7	8	0	24	6	7	7	4	0
59	LSIL	6	5	45	2	1	59	6	8	40	4	1
17	ASC-H	3	3	4	6	1	17	4	4	6	2	1
5	HSIL	1	0	1	0	3	5	1	1	2	1	0
106		14	14	57	16	5	105	17	20	55	11	2

Примітка. Затінення комірок відображає різні цитологічні зміни: чорний – прогресія до вищого ступеня уражень, сірий – персистенція, світло-сірий – регресія до нижчого ступеня уражень, білий – зміни, що не викликають підозри (ремісія).

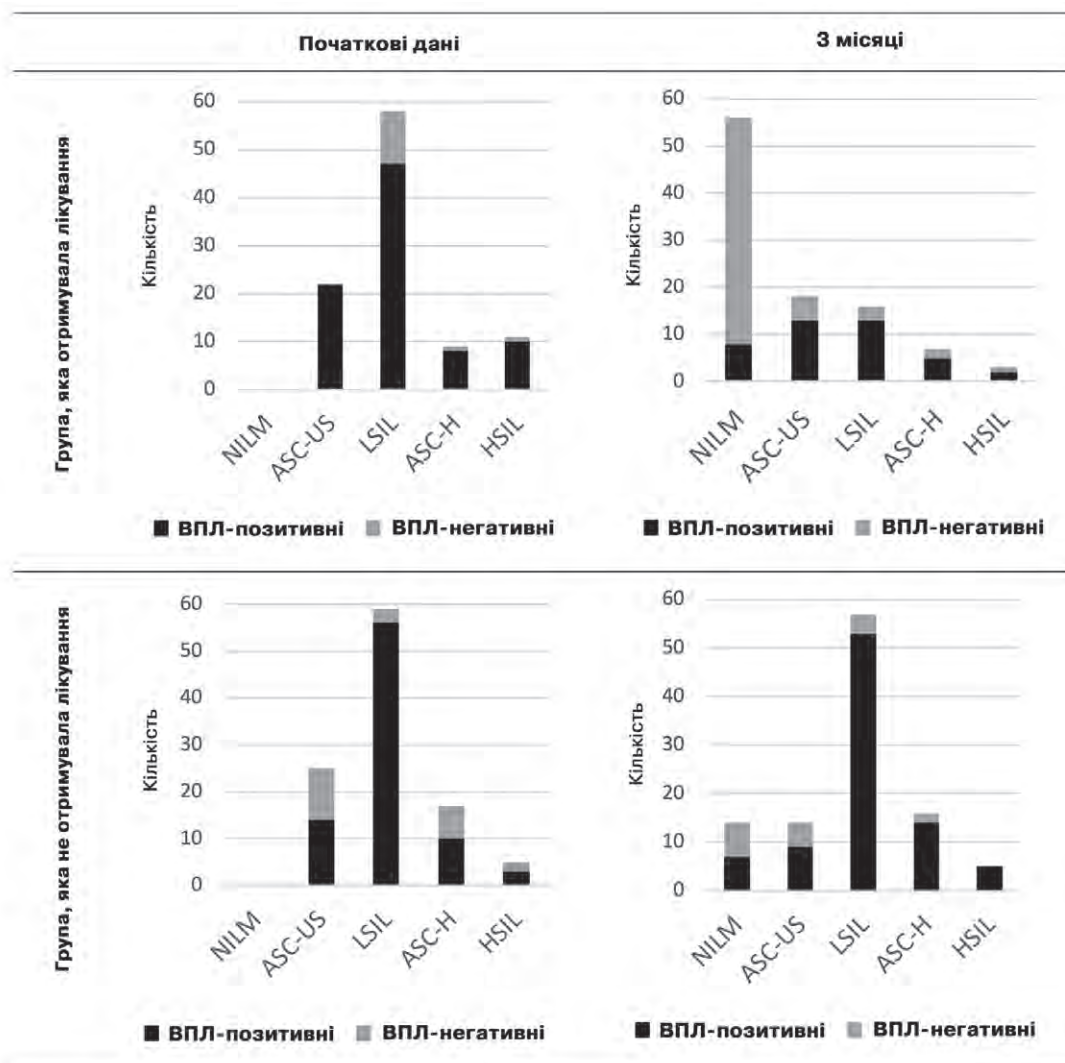


Рисунок 2. ВПЛ-статус жінок, віднесених до різних цитологічних груп. Наведено результати пацієнток з експериментальної групи (верхній ряд) і з групи контролю (нижній ряд) на початку дослідження (ліва половина) і через 3 місяці (права половина)

татів через три місяці, що відповідало 53% кліренсу (таблиця 4).

На рисунку 2 зображено розподіл позитивних тестів на ВПЛ з високим ризиком і його кліренс для кожної цитологічної групи. З нього видно, що більшість уражень, які регресували до NILM або регресували до ASC-US, також стали ВПЛ-негативними через три місяці (рисунок 3). У більшості жінок, які мали ураження високого ступеня, залишилася інфекція ВПЛ з високим ризиком.

У групі порівняння кліренс ВПЛ не спостерігався. Навпаки, відсоток інфікованих ВПЛ пацієнток зріс на 6 відсотків за три місяці (83,0% на противагу 78,3% на початку дослідження; таблиця 4). Ці результати відповідають даним щодо цитологічних результатів, згідно з якими загальне покращання було менш значним. Крім того, 50% непідозрілих мазків (NILM) і 64,3% ASC-US були позитивними за ВПЛ-інфекцією з високим ризиком (на противагу 14,3% і 27,8% відповідно у групі, яка отримувала лікування).

Таблиця 4

Взаємозв'язок між позитивним статусом щодо ВПЛ і результатами цитологічного дослідження

Група, яка отримувала лікування	Початок дослідження [%]	3 місяці
		[%]
NILM	0.0	14.3
ASC-US	100.0	72.2
LSIL	81.0	81.3
ASC-H	88.9	71.4
HSIL	90.9	66.7
Усі групи	87.0	41.0
Група, яка не отримувала лікування	NILM	0.0
	ASC-US	56.0
	LSIL	94.9
	ASC-H	58.8
	HSIL	60.0
Усі групи	78.3	83.0

Примітка. У таблиці наведено відсоткові значення інфікованості ВПЛ з високим ризиком для кожної цитологічної групи окремо та для загальної кількості пацієнток.

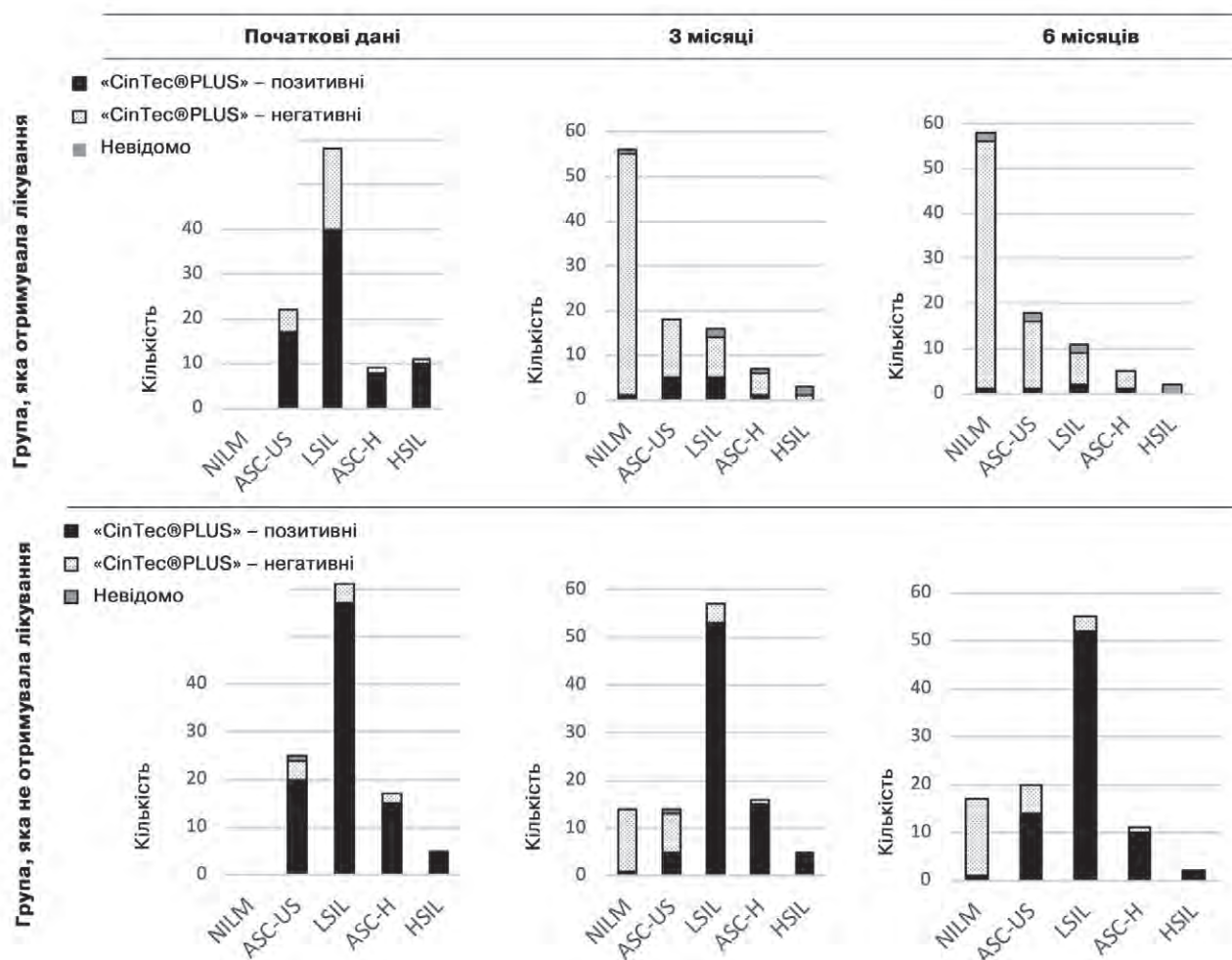


Рисунок 3. Наявність експресії онкомаркерів p16/Ki67 (за результатами тесту «CinTec® PLUS») у жінок з різних цитологічних груп. Наведено результати пацієнок з експериментальної групи (верхній ряд) і з групи контролю (нижній ряд) на початку дослідження, через 3 і 6 місяців

Вплив лікування вагінальним гелем на загальний рівень кліренсу ВПЛ був статистично значущим згідно з точним тестом Фішера ($p < 0,0001$).

Окрім того, кількість позитивних результатів тесту «CinTec® PLUS» зменшилася у групі, яка отримувала лікування гелем. На рисунку 3 наведено дані, отримані на початку дослідження, а також через три і шість місяців. На початку 75% усіх жінок, віднесених до експериментальної групи, мали позитивні результати тесту «CinTec® PLUS»; 90% пацієнок з ураженнями високого ступеня (ASC-H і HSIL) також були позитивними, а в осіб з ураженнями низького ступеня, цей тест був позитивний у 69,0% випадків з LSIL і у 77,3% випадків з ASC-US. Через три місяці тільки 12,0% учасниць дослідження мали позитивні результати тесту «CinTec® PLUS», надалі цей показник зменшився до 5,3% через шість місяців. Такі зміни спостерігалися в усіх цитологічних групах.

Група порівняння мала більшу кількість позитивних результатів тесту «CinTec® PLUS» на початку дослідження (91,5%), а через шість місяців цей показник зменшився до 75,2% загалом. У цій групі зникнення експресії онкомаркерів спостерігалось тільки у пацієнок з цитологічними змінами низького ступеня – ASC-US і LSIL (таблиця 5).

Загальний вплив лікування вагінальним гелем на результати тесту «CinTec® PLUS» був статистично значущим через 3 і 6 місяців ($p < 0,0001$), якщо порівнювати ці показники з контрольною групою. Загалом кількість позитивних тестів «CinTec® PLUS» була незвично великою у пацієнок з цієї групи, навіть у тих, які мали ураження низького ступеня. Тому на отримані результати могли вплинути якісь інші чинники.

Безпечність вагінального гелю

Учасниці, віднесені до групи, яка отримувала лікування, повідомили про 42 несприятливих випадки. З них 12 випадків виникли у чотирьох пацієнок і, найімовірніше, не були пов'язані з використанням засобу, або такий зв'язок невідомий. Більшість побічних реакцій мали легкий або помірний ступінь тяжкості; серед них свербіж чи відчуття печіння у піхві, кров'янисті виділення, посилення вагінальної кровотечі, вагінальний мікоз або герпес, а також незначні спазми у животі. Це не вимагало припинення лікування. При цьому

не було повідомлено про жоден тяжкий несприятливий випадок, який міг би бути пов'язаний з використанням засобу.

Концентрацію селену вимірювали у пацієнток з групи лікування через три місяці від початку терапії. Зважаючи на те, що ріст концентрації селену не спостерігався, було підтверджено відсутність його системної абсорбції.

ОБГОВОРЕННЯ

У 3/4 жінок з LSIL і ASC-US, які отримували лікування, було відзначено покращення результатів цитологічного дослідження, яке виражалося у регресії до уражень нижчого ступеня чи повному зникненні підозрілих змін через шість місяців. У групі порівняння покращення спостерігалось у приблизно 1/4 пацієнток з LSIL і ASC-US. Щодо уражень високого ступеня, то в обох групах вдалося отримати майже однакові результати (90–100%), але кількість таких випадків була відносно невеликою. Загалом ураження низького ступеня демонструють хорошу тенденцію до спонтанної регресії, яка виникає у 70–90% випадків залежно від дизайну дослідження та тривалості періоду спостереження [10, 20, 22, 23].

У літературі можна знайти дані, які свідчать про те, що за шість місяців регресує 50% ASC-US і LSIL, однак цей процес може тривати до 26 місяців [10]. При цьому прогресія до ЦІН 2+ спостерігається у 10–29% випадків [7, 20, 24]. Персистенція ASC-US або LSIL свідчить про значне зростання ризику розвитку диспластичних перетворень у майбутньому [7, 8, 22]. Через це корисним є сприяння регресії таких змін. Декілька факторів впливають на прогресування уражень до вищого ступеня [25–27], однак найголовнішим фактором ризику є персистенція штамів ВПЛ з високим ризиком [9, 10, 24, 26–28].

У поточному дослідженні кліренс ВПЛ відбувся у 53% випадків через три місяці від початку лікування вагінальним гелем. Більшість негативних результатів була отримана у пацієнток з NILM і ASC-US. Кліренс ВПЛ-інфекції залежить від дії кількох кофакторів, до яких належать, наприклад, вік, використання презервативів, наявність супутніх інфекцій піхви, а також відмінності між різними штамми ВПЛ з високим ризиком [24, 29]. Через це частота кліренсу у жінок з нормальними результатами цитологічного дослідження становить 43% протягом чотирьох місяців або з середньою тривалістю 224 дні, і близько 90% ВПЛ-інфекцій зникає протягом двох років [24, 29–31].

За наявності патологічних змін у мазку з шийки матки кліренс ВПЛ зазвичай є нижчим [24], а рівень дворічної кумулятивної регресії, за опублікованими даними, коливається у межах 35–53% [32]. Зважаючи на це, можна вважати, що лікування вагінальним гелем сприяє кліренсу ВПЛ з високим ризиком. Цю точку зору підтверджують результати, отримані у контрольній групі, у якій не було зареєстровано жодного випадку зникнення ВПЛ-інфекції з високим ризиком за тримісячний період (таблиця 4). Тому лікування вагінальним гелем, що містить SiO₂, може сприяти кліренсу ВПЛ.

Зважаючи на загальну велику поширеність ВПЛ-інфекції високого ризику у пацієнток з ASC-US, яка не обов'язково свідчить про наявність чи розвиток гістологічних змін вищого ступеня [33], інші діагностичні інструменти, такі, як, наприклад, подвійне визначення білків-онкомаркерів p16 і Ki67, починають усе частіше використовувати для оцінювання ASC-US і LSIL з метою диференціації характеру цих уражень: чи вони є (пост-)запальними чи справді передраковими змінами, тобто ЦІН 2/3 [34–30]. Вище зазначений тест «CinTec» також використовували у поточному дослідженні. Він продемонстрував неочікувано велику кількість позитивних результатів на початку дослідження (таблиця 4).

Згідно з даними, які можна знайти у літературі, близько 25–30% ASC-US і 25–52% LSIL є p16/Ki67-позитивними, що свідчить про можливість наявності уражень вищого ступеня [23, 35, 39]. На початку цього дослідження у 80% жінок з ASC-US і 96% з LSIL було виявлено експресію зазначених онкомаркерів. Крім того, 7,1% учасниць зі змінами, які не викликають підозри, теж мали позитивні результати тесту на виявлення p16/Ki67 через 3 і 6 місяців. Загалом ці показники були вищими у групі, яка не отримувала жодного лікування. Висока частота наявності онкомаркерів p16/Ki67 корелює з незвично великою кількістю ВПЛ-позитивних результатів у пацієнток з цитологічними змінами низького ступеня: ASC-US і LSIL (таблиця 5). У групі, яка отримувала лікування вагінальним гелем, було зареєстроване значне зменшення кількості p16/Ki67-позитивних випадків, у той час як ці показники залишалися високими у групі порівняння.

Хоча отримані дані підтверджують результати скринінгу на ВПЛ з високим ризиком і ПАП-тесту, кореляція між результатами тесту «CinTec» і ПАП-тесту виглядає неправильно. Загально прийнято вважати, що ПАП-тест є доволі суб'єктивним. Це призводить до варіабельності результатів у різних дослідників [40–42]. Тому у нашому випадку могла спостерігатися

Таблиця 5

Взаємозв'язок між наявністю експресії онкомаркерів p16/Ki67 і результатами цитологічного дослідження

		Початок дослідження [%]	3 місяці [%]	6 місяців [%]
Група, яка отримувала лікування	NILM	0.0	1.8	1.7
	ASC-US	77.3	27.8	5.6
	LSIL	69.0	31.3	18.2
	ASC-H	88.9	14.3	20.0
	HSIL	90.9	0.0	0.0
	Усі групи	75	12.0	5.3
Група, яка не отримувала лікування	NILM	0.0	7.1	5.9
	ASC-US	80.0	35.7	70.0
	LSIL	96.6	93.0	94.5
	ASC-H	88.2	93.8	90.9
	HSIL	100.0	100.0	100.0
	Усі групи	91.5	74.5	75.2

Примітка. У таблиці наведено відсоткові значення позитивних результатів тесту «CinTec® PLUS» для кожної цитологічної групи окремо та для загальної кількості пацієнток.

недостатня діагностика мазків з шийки матки, зафарбованих за Папаніколау. Незважаючи на це, і тестування на ВПЛ з високим ризиком, і результати «СінТес» продемонстрували чітку тенденцію до покращання після лікування гелем. Гіпотетичний принцип дії ґрунтується як на абсорбуючих властивостях SiO₂, так і на антиоксидантному впливі селеніту.

Абсорбція вірусів на поверхню різних частинок – це процес, який залежить від багатьох біохімічних і біофізичних параметрів і який є предметом досліджень протягом багатьох років [43]. Абсорбцію вірусів також вивчали в контексті її можливого застосування у медицині [44, 45]. Щодо ВПЛ, то на сьогодні ще не було описано точного механізму адгезії до диспергованого SiO₂ у середовищі піхви, однак вдалося продемонструвати адгезію білкових частинок. Антиоксидантна дія кислого селеніту, який також входить до складу засобу, може впливати на створення сприятливого піхвового середовища, яке допомагає запобігати інфікуванню епітеліальних клітин но-

вими патогенами, зменшувати оксидантний стрес і, отже, покращувати ендогенну імунну відповідь [19]. Саме тому використання вагінального гелю з SiO₂, селенітом і лимонною кислотою може запобігати прогресії цервікальних уражень, сприяти кліренсу ВПЛ з високим ризиком і ремісії патологічних змін у мазках з шийки матки.

ВИСНОВКИ

Інтравагінальний гель, який містить сильно диспергований SiO₂ та антиоксидантну суміш з лимонної кислоти і селеніту натрію, продемонстрував через шість місяців цитологічне покращання за результатами ПАП-тесту у 80,9% пацієток, а кліренс ВПЛ з високим ризиком було зареєстровано у 53% випадків. Тільки у 5,3% жінок спостерігалася експресія онкомаркерів p16/Ki67 через шість місяців.

Отже, досліджуваний вагінальний гель може сприяти зникненню підозрілих цитологічних змін і кліренсу ВПЛ-інфекції з високим ризиком.

Схвалення етичної комісії та інформована згода на участь

Схвалення етичної комісії було отримано від Мультицентрового етичного комітету (Медична палата Республіки Чехія, лютий 2017 року) і Локального етичного комітету (Брно/Всетін, Оломоуц, Прага, жовтень 2017 року).

Доступність даних і матеріалів:

Реєстр клінічних досліджень: ISRCTN: IDISRCTN11009040 (<http://doi.org/10.1186/ISRCTN11009040>).

Фінансування:

Це дослідження було профінансовано «DEFLAMED International s.r.o.», м. Прага, Чеська Республіка.

Внесок авторів:

Pedro-Antonia Regidor і Manuela Sailer відповідали за практичну реалізацію дослідження. Anna Müller відповідала за написання та координацію дослідних центрів.

Конфлікт інтересів:

Pedro-Antonia Regidor, Manuela Sailer і Anna Müller є співробітниками «Exeltis Healthcare».

ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization. Fact Sheets. Human Papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Retrieved from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer); accessed on February 19, 2020.
- Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res* 2017; 772: 3-12.
- Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, Stanley MA. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine* 2012; 30: F55-F70.
- Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res* 2002; 89: 191-199.
- Chatterjee T, Gill SS, Rai R. Standardization of cervical/vaginal cytopathology reporting: the Bethesda System (TBS) for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *Med J Armed Forces India* 2000; 56: 45-49.
- Lellé R J, Küppers V. Kolposkopie in der Praxis. Kap.3: Anomale Befunde der Zervix; 2. Auflage 2014.
- Marquardt K, Ziemke P, Neumann K, et al. Risikobewertung von Zytologiebefunden im Zervixkarzinom-Screening. *Gynäkologie* 2019; 52: 937-944.
- dos Santos AV, dos Santos GT, Brackmann RL, Prola JC, Bica CG. Follow-up of women with cervical cytological abnormalities: progression and regression events. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20: 1019-1024.
- Londesborough P, Ho L, Terry G, Guzik J, Wheeler C, Singer A. Human papillomavirus genotype as a predictor of persistence and development of high-grade lesions in women with minor cervical abnormalities. *Int J Cancer* 1996; 69: 364-368.
- Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, Ferenczy A, Rohan TE, Villa LL, Franco EL. Human Papillomavirus Infection and Time to Progression and Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1336-1343.
- Tota J, Mahmud SM, Ferenczy A, Coutlée F, Franco EL. Promising strategies for cervical cancer screening in the post-human papillomavirus vaccination era. *Sex Health* 2010; 7: 376-382.
- Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. *J Clin Virol* 2016; 76: S49-S55.
- Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, Luyten A, Reinecke-Lütthge A, Bergeron C, Kommos F, Löning T, Ordi J, Regauer S, Ridder R. Triage of Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 505-509.
- Possati-Resende JC, Fregnani JH, Kerr LM, Mauad EC, Longatto-Filho A, Scapulatempo-Neto C. The Accuracy of p16/Ki-67 and HPV Test in the Detection of CIN2/3 in Women Diagnosed with ASC-US or LSIL. *PLoS One* 2015; 10: e0134445.
- Mutombo AB, Simoens C, Tozin R, Bogers J, Van Geertruyden JP, Jacquemyn Y. Efficacy of commercially available biological agents for the topical treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Syst Rev* 2019; 8: 132-142.
- Schulte-Uebbing C, Schlett S, Craiut I, Antal L, Olah H. Chronic cervical infections and dysplasia (CIN I, CIN II): Vaginal vitamin D (high dose) treatment: A new effective method? *Dermatoendocrinol* 2014; 6: e27791.
- Ferrante JM, Mayhew DY, Goldberg S, Woodard L, Selbeck C, Roetzheim RG. Empiric treatment of minimally abnormal papanicolaou smears with 0.75% metronidazole vaginal gel. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15: 347-354.
- Ou YC, Fu HC, Tseng CW, Wu CH, Tsai CC, Lin H. The use of probiotics on genital high-risk human papilloma virus clearance and quality of cervical smear: a randomized placebo-controlled trial. *BMC Womens Health* 2019; 19: 103-109.
- De Marco F. Oxidative stress and HPV carcinogenesis. *Viruses* 2013; 5: 708-731.
- Kuklinski B, Schiefer R. Use of aqueous selenite solutions for the manufacture of a medicament for the treatment of viral diseases and pigmented spots. *European Patent Office. European Patent No. WO 2001/093910*.
- Huber J, Pötsch B, Gantschacher M, Templ M. Routine Treatment of Cervical Cytological Cell Changes: Diagnostic Standard, Prevention and Routine Treatment of Cervical Cytological Cell Changes - An Assessment of Primary and Secondary Prevention and Routine Treatment Data in the Context of an Anonymous Data Collection from Practicing Gynaecologists; an Academic, Non-Interventional Study. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016; 76: 1086-1091
- Scheungraber C, Kleekamp N, Schneider A. Management of low-grade squamous intraepithelial lesions of the

- uterine cervix. *Br J Cancer* 2004; 90: 975-978.
23. White C, Bakhiet S, Bates M, Keegan H, Pilkington L, Ruttile C, Sharp L, O' Toole S, Fitzpatrick M, Flannelly G, O' Leary JJ, Martin CM. Triage of LSIL/ASC-US with p16/Ki-67 dual staining and human papillomavirus testing: a 2-year prospective study. *Cytopathology* 2016; 27: 269-276.
24. Dalstein V, Riethmuller D, Prétet JL, Le Bail Carval K, Sautière JL, Carbillet JP, Kantelip B, Schaal JP, Mouglin C. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer* 2003; 106: 396-403.
25. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, Miller S, Clayton L, Farhat S, Broering J, Darragh T, Palefsky J. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001; 285: 2995-3002.
26. Trimble CL, Piantadosi S, Gravitt P, Ronnett B, Pizer E, Elko A, Wilgus B, Yutzky W, Daniel R, Shah K, Peng S, Hung C, Roden R, Wu TC, Pardoll D. Spontaneous regression of high-grade cervical dysplasia: effects of human papillomavirus type and HLA phenotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 4717-4723.
27. Chan JK, Monk BJ, Brewer C, Keefe KA, Osann K, McMeekin S, Rose GS, Youssef M, Wilczynski SP, Meyskens FL, Berman ML. HPV infection and number of lifetime sexual partners are strong predictors for 'natural' regression of CIN 2 and 3. *Br J Cancer* 2003; 89: 1062-1066.
28. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-265.
29. Bulkmands NW, Berkhof J, Bulk S, Bleeker MC, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Snijders PJ, Meijer CJ, POBASCAM Study Group. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer* 2007; 96: 1419-1424.
30. Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffe K, Wilkens LR, Zhu X, Thompson PJ, Ning L, Killeen J, Kamemoto L, Hernandez BY. Prevalence, acquisition, and clearance of cervical human papillomavirus infection among women with normal cytology: Hawaii Human Papillomavirus Cohort Study. *Cancer Res* 2008; 68: 8813-8824.
31. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest* 2011; 121: 4593-4599.
32. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006; 40470: 1-5.
33. The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 397-402.
34. Schmidt D, Bergeron C, Denton KJ, Ridder R, European CINtec Cytology Study Group. p16/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL papanicolaou cytology. Results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study. *Cancer Cytopathol* 2011; 119: 158-166.
35. Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M, Denton K, Bogers J, Schmidt D, Alameda F, Keller T, Rehm S, Ridder R, PALMS Study Group. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. *Cancer Cytopathol* 2015; 123: 373-381.
36. Yu L, Fei L, Liu X, Pi X, Wang L, Chen S. Application of p16/Ki-67 dual-staining cytology in cervical cancers. *J Cancer* 2019; 10: 2654-2660.
37. Peeters E, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology. *Cancer Cytopathol* 2019; 127: 169-180.
38. Luttmer R, Dijkstra MG, Snijders PJ, Berkhof J, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Helmerhorst TJ, Verheijen RH, Ter Haimseel WA, van Baal WM, Graziosi PG, Quint WG, Spruijt JW, van Dijken DK, Heideman DA, Meijer CJ. p16/Ki-67 dual-stained cytology for detecting cervical (pre) cancer in a HPV-positive gynecologic outpatient population. *Mod Pathol* 2016; 29: 870-878.
39. Possati-Resende JC, Fregnani JH, Kerr LM, Mauad EC, Longatto-Filho A, Scapulatempo-Neto C. The Accuracy of p16/Ki-67 and HPV Test in the Detection of CIN2/3 in Women Diagnosed with ASC-US or LSIL. *PLoS One* 2015; 10: e0134445-e0134455.
40. Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, Luyten A, Reinecke-Lüthge A, Bergeron C, Kommos F, Löning T, Ordi J, Regauer S, Ridder R. Triage of Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 505-509.
41. Stoler MH, Schiffman M; Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001; 285: 1500-1505.
42. Sørbye SW, Suhrke P, Revå BW, Berland J, Maurseth RJ, Al-Shibli K. Accuracy of cervical cytology: comparison of diagnoses of 100 Pap smears read by four pathologists at three hospitals in Norway. *BMC Clin Pathol* 2017: 18-23.
43. Kendall K, Kendall M, Rehfeld F. Adhesion of Cells, Viruses and Nanoparticles. Springer Science and Business Media 2011. ISBN 978-90-481-2584-5.
44. de Souza E Silva JM, Hanchuk TD, Santos MI, Kobarg J, Bajgelman MC, Cardoso MB. Viral Inhibition Mechanism Mediated by Surface-Modified Silica Nanoparticles. *ACS Appl Mater Interfaces* 2016; 8: 16564-16572.
45. Agnihotram SS, Vermudez SA, Mullis L, Townsend TA, Manjanatha MG, Azevedo MP. Silicon Dioxide Impedes Anti-viral Response and Causes Genotoxic Insult During Calcivirus Replication. *J Nanosci Nanotechnol* 2016; 16: 7720-7730.

Correction of urodynamic disorders in women with genitourinary syndrome using a fractional CO₂-laser

V.O. Beniuk, V.M. Goncharenko, M.S. Puchko, A.A. Momot, T.V. Kovaliuk, V.O. Polovynka
Bogomolets National Medical University, Kyiv

This article is devoted to the treatment of urodynamic disorders in women with the genitourinary syndrome by using a fractional CO₂-laser. Nowadays, the development of genitourinary syndrome is an urgent problem among women of different ages. Genitourinary disorders are a complex of symptoms associated with the development of atrophic and dystrophic processes in the estrogenic tissues (the urethra, lower third of the uterus, pelvic floor ligaments and muscles). *The objective:* to determine the pathogenetic effectiveness of CO₂ laser in the treatment of urodynamic disorders in premenopausal women with genitourinary syndrome.

Materials and methods. The study covered 130 female patients with symptoms of the genitourinary syndrome. The patients were divided into two groups depending on their treatment. The main group consisted of 56 women using CO₂ laser therapy. The comparison group consisted of 74 women who were treated with local application of hormone. To assess the efficacy of treatment and the functional status of the lower urinary tract, a comprehensive pre-treatment and post-treatment urodynamic examination were performed.

Results. The average age of the patients in the examined groups was 47.2±2.5 years. After the treatment, the urodynamic examination showed an increase of the maximal intraurethral pressure from 16.8±17.9 to 26.7±21.2 mm Hg in the main group (p<0.01). The urethral closure pressure increased from 15.3±13.2 to 26.8±18.5 mm Hg (p<0.01). These changes were found upon examination of the functional length of the urethra, which increased from 2.0±0.3 to 3.0±0.4 cm, and thus reached normative values for healthy women. At the same time, the pre-treatment and post-treatment indicators did not statistically differ in comparison group.

Conclusions. The results of the study show that the MonaLisaTouch method of laser fractional ablation of vaginal and vulva epithelium is highly effective compared with local hormonal therapy and can be recommended as a monotherapy for urogenital disorders and pelvic floor dysfunction.

Key words: genitourinary syndrome, CO₂-laser, estriol, urodynamic examination.

Корекція уродинамічних порушень у жінок з генітоуринарним синдромом шляхом застосування фракційного CO₂-лазера

V.O. Бенюк, В.М. Гончаренко, М.С. Пучко, А.А. Момот, Т.В. Ковалюк, В.О. Половинка

Стаття присвячена корекції уродинамічних порушень у жінок з генітоуринарним синдромом шляхом застосування фракційного CO₂-лазера. Сьогодні розвиток генітоуринарного синдрому є актуальною проблемою серед жінок різного віку. Генітоуринарні розлади – це комплекс симптомів, пов'язаних з розвитком атрофічних і дистрофічних процесів в естрогенозалежних тканинах (піхва, сечівник, сечовий міхур, нижня третина сечоводів, зв'язки і м'язи тазового дна).

Мета дослідження: визначення та патогенетичне обґрунтування ефективності використання CO₂-лазера у лікуванні уродинамічних порушень у пацієнток у перименопаузальний період з генітоуринарним синдромом.

Матеріали та методи. Обстежено 130 пацієнток з симптомами генітоуринарного синдрому. Залежно від призначеної терапії їх розподілено на дві групи. До основної групи увійшли 56 жінок, яким запропоновано терапію із застосуванням CO₂-лазера. До групи порівняння включено 74 жінки, яким призначали терапію з місцевим застосуванням естріолу.

З метою оцінювання ефективності лікування та функціонального стану нижніх сечовидільних шляхів проводили комплексне уродинамічне дослідження до лікування та після нього.

Результати. Середній вік пацієнток обстежених груп становив 47,2±2,5 року. Після проведеного лікування за даними уродинамічного дослідження в основній групі відзначено збільшення максимального внутрішньоуретрального тиску – з 16,8±17,9 до 26,7±21,2 мм вод.ст. (p<0,01). Тиск закриття сечівника збільшився з 15,3±13,2 до 26,8±18,5 мм вод.ст. (p<0,01). Достовірні зміни зафіксовані під час дослідження функціональної довжини сечівника, яка збільшилась з 2,0±0,3 до 3,0±0,4 см, тим самим досягнувши нормативних показників даної величини для здорових жінок. У той самий час показники в групі порівняння до та після лікування статистично не відрізнялись.

Заключення. Результати дослідження свідчать, що метод лазерної фракційної абляції вагінального епітелію та вульви MonaLisaTouch є високоефективним порівняно з місцевою гормональною терапією і може бути рекомендований як монотерапія урогінекологічних розладів та дисфункції тазового дна.

Ключові слова: генітоуринарний синдром, CO₂-лазер, естріол, уродинамічне дослідження.

Коррекция уродинамических нарушений у женщин с генитуринарным синдромом путем применения фракционного CO₂-лазера

V.A. Бенюк, В.Н. Гончаренко, М.С. Пучко, А.А. Момот, Т.В. Ковалюк, В.А. Половинка

Статья посвящена коррекции уродинамических нарушений у женщин с генитуринарным синдромом путем применения фракционного CO₂-лазера. Сегодня развитие генитуринарного синдрома является актуальной проблемой среди женщин всех возрастов.

Генитоуринарные расстройства – это комплекс симптомов, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях (влагалище, мочеиспускательный канал, мочевого пузыря, нижняя треть мочеочников, связки и мышцы тазового дна).

Цель исследования: определение и патогенетическое обоснование эффективности использования CO₂-лазера в лечении уродинамических нарушений у пациенток в пременопаузальный период с генитоуринарным синдромом.

Материалы и методы. Обследовано 130 пациенток с симптомами генитоуринарного синдрома. В зависимости от назначенной терапии их распределено на две группы. В основную группу вошли 56 женщин, которым предложено терапию с применением CO₂-лазера. В группу сравнения вошли 74 женщины, которым назначали терапию с местным применением эстриола. С целью оценки эффективности лечения и функционального состояния нижних мочевыводящих путей проводили комплексное уродинамическое исследование до лечения и после него.

Результаты. Средний возраст пациенток обследованных групп составил 47,2±2,5 года. После проведенного лечения по данным уродинамического исследования в основной группе отмечено увеличение максимального внутриуретрального давления – с 16,8±17,9 до 26,7±21,2 мм вод.ст. (p<0,01). Давление закрытия мочеиспускательного канала увеличилось с 15,3±13,2 до 26,8±18,5 мм вод.ст. (p<0,01). Достоверные изменения зафиксированы при исследовании функциональной длины мочеиспускательного канала, которая увеличилась с 2,0±0,3 до 3,0±0,4 см, тем самым достигнув нормативных показателей данной величины для здоровых женщин. В то же время показатели в группе сравнения до и после лечения статистически не отличались.

Заключение. Результаты исследования показывают, что метод лазерной фракционной абляции вагинального эпителия и вульвы MonaLisaTouch является высокоэффективным по сравнению с местной гормональной терапией и может быть рекомендован в качестве монотерапии урогинекологических расстройств и дисфункции тазового дна.

Ключевые слова: генитоуринарный синдром, CO₂-лазер, эстриол, уродинамическое исследование.

The Genitourinary syndrome (GS) is a complex of symptoms that manifest as a dysfunction in the genitourinary system in women after 45 years. The development of this pathology is primarily associated with a decrease in the content of estrogens and other important sex hormones. According to WHO data, the complex of GS manifestations includes changes in the external genitals, vagina, urethra and bladder, manifested by atrophic cystourethritis, genital prolapses, urinary incontinence, dyspareunia and vulvovaginal atrophy [1, 3, 5, 6, 21, 29, 32–34].

The clinical picture of atrophic cystourethritis (AC) is represented by cystalgia, frequent urination, nycturia and urinary incontinence [7, 8, 28]. The main common complaints of patients with vulvovaginal atrophy (VVA) and AC are itching, burning, dryness, vaginal discomfort, dyspareunia, bleeding from the vagina during or after sexual intercourse, pain and burning during the process of urination, frequent urination, nycturia, recurrent infections of the urogenital tract and urgent urges to urinate. As a rule, complaints are persistent and progress over the time [9, 11, 15, 17, 26, 30–32].

Along with GS, women of this ages often suffer from genital prolapse (GP), which is the result of the pelvic floor muscles and ligaments failure due to the lack or destruction of collagen fibers [9, 10]. Other possible factors for the GP occurrence include: pregnancy and childbirth, pathology of the uterine ligaments, chronic intra-abdominal pressure increase, hypoestrogenia, violations of the innervation and circulation of the pelvic floor, biochemical changes in the perineal tissues and genetic predisposition. Anterior vaginal wall prolapse is often accompanied by the urinary system functional disorders [11].

One of the most relevant and common genitourinary disorders is urinary incontinence (UI). This problem can occur in women as an independent disease or as a GP complication. According to the pathogenetic mechanisms UI is divided into 3 types: stressful, imperative and mixed. The prevalence of this pathology in the population is 30–50% and it negatively affects on the life quality of female population [11–13].

In 50–70% of cases, vulvovaginal disorders are combined with cystourethral atrophy, that is explained by the

presence of estrogen receptors in all pelvic organs, including ligaments and pelvic floor muscles. The estrogen deficiency leads to thinning of the squamous epithelium, reduction of lactobacilli number and vaginal pH increase which causes a vaginal biocenosis violation and supports a recurrent inflammatory reaction. Therefore, with an estrogen level decrease the following characteristic symptoms of atrophic changes appear. These symptoms do not pass over the time and lead to pelvic organs disorders [12–14].

Today, the main link in GS pathogenesis is considered to be undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD), which is manifested by a decrease in strength and a violation of the structure of the main components of connective tissue. The UCTD is manifested by the external phenotypic signs of connective tissue dysplasia, but are not included into one of the known syndroms of connective tissue pathology [2, 13, 15].

Today, the connective tissue dysplasia is understood as a violation of its development, which is characterized by defects in the main substance and fiber. Among the main causes of the UCTD are changes in the rate of synthesis and construction of collagen and elastin, the synthesis of immature collagen, violation of the structure of collagen and elastin fibers due to their insufficient lumbar stitching [2, 13, 15]. Collagen acts as the main protein of the extracellular matrix and connective tissue. In humans, about 50 genes have been identified that encode various types of collagen and form 19 types of collagen fibers [2, 5].

Thus, the main links in GS pathogenesis include: thinning and violation of the proliferation of the vaginal epithelium and urothelium, deterioration of blood supply, changes in the synthesis and exchange of collagen in the ligamentous apparatus of the pelvis, atrophy of myofibrils and violation of the anatomical location of the urinary system. All the above mentioned processes lead to the formation of atrophic changes in the urogenital tract epithelium [2].

Various conservative and surgical methods are used in GS treatment. The literature review indicates that the effectiveness of pharmacological agents in GS treatment is approximately 40–50%, but it has a short-term effect in most cases and can be achieved mainly in mild forms of GS [4, 5, 15, 16, 18, 24]. At the same time, side effects and

incompatibilities with a number of other drugs limit the possibility of their use [4, 15].

Currently, for the correction and treatment of GS, drugs containing estriol – a natural estrogen synthesized in the human body, and has a selective effect on the state of the urogenital diaphragm are widely used [12, 14, 22, 25–27]. However, given the increased risk of developing cancer, including breast cancer in this age group of women, the North American Menopausal Society and the International Society for the Study of Women's Sexual Health advises to limit the systemic use of estrogen medications that can act as an etiopathogenic treatment. At the same time, the society emphasizes the relative safety of local estrogen forms application in order to reduce and prevent GS symptoms. The use of estriol drugs helps to restore the physiology of the urogenital tract: vaginal epithelium, connective tissue elements of collagen and elastin [21].

The positive effect of estriol medications is realized by selectively acting on the urogenital tract, restoring normal microflora and physiological pH value of the vaginal contents, improving the proliferation of the mucous membrane of the external genitals, reducing the possibility of urogenital infections and preventing the urinary incontinence [2, 32].

Physical therapy improves the contractile function of the pelvic floor muscles, eliminates a “gapping” effect of the perineum and restores an obturation function. However, physical therapy has almost no effect on the vaginal walls prolapse, whereas only the pelvic floor and lower third of the vagina are trained [5].

At the same time, none of these methods contributes to the complete disappearance of UI stress symptoms, and the frequency of relapses after the disease is high, which forces a woman to long-term monitoring and treatment, significantly impairing their life quality [4, 15]. The search for alternative treatment methods led to the development and implementation of the new technology for GS correction which is based on the use of laser energy [19, 20, 21, 29, 34].

It should be noted that currently more and more information about the prospects of using minimally invasive laser technologies in urogynecology is being accumulated. But the information about its clinical effectiveness and safety in the treatment of UI stress in women are provided only in a few sources [4, 15, 19–21, 23]. Structural mechanisms of the therapeutic effect of laser radiation on the morpho-functional state of the vaginal walls after treatment with laser technologies remain insufficiently studied. Information about these mechanisms is provided only in selected publications [4, 33, 35]. This determines the prospect of further research in this area and the purpose of our research.

The objective: to determine and justify pathogenetically the effectiveness of CO₂-laser application in the complex treatment of genitourinary syndrome in perimenopausal period patients.

MATERIALS AND METHODS

In order to achieve the purpose, a prospective examination of 130 women at the age of 45–55 years who were treated in the Gynecological Department No. 2 of the Kyiv City Maternity Hospital No. 3 and

in the Medical center «Academy of Your Health» with manifestations of genitourinary syndrome, was conducted. All women were divided into two groups depending on the prescribed therapy. The main group consisted of 56 premenopausal age women with genitourinary syndrome, who were offered the therapy with the CO₂-laser application. Proposed laser therapy involved 4 sessions performing at an interval of 30–45 days with a laser power of 40 W, exposure time of 1000 MS and the distance between points-1000 microns.

The comparison group was formed by 74 women with genitourinary syndrome manifestations, who were intended only for therapy with local estriol application at the rate of one application of cream per day for a month, followed by further dosage reduction to one application twice a week for 7 months. The total duration of treatment for women in both groups was 8 months.

The criteria for inclusion in the research were the age of the women (between 45 and 55 years), GS clinical manifestations and the absence of acute extragenital pathology.

The criteria for exclusion from the research were epilepsy and mental disorders, acute pelvic inflammatory processes, sex transmitted diseases, vaginal wall prolapse of the 3rd grade and uterine prolapse, pregnancy and postpartum period, menstruation and cancer.

All patients before treatment had a set of examinations, including gynecological examination, cytological smear examination, ultrasound examination of the pelvic organs, pH-metry and Femoflor Screen testing. In the presence of GP, the severity of anterior and posterior vaginal walls prolapse was determined in the gynecological chair, and a cough test was performed.

To assess the functional status of the lower urinary tract, a comprehensive urodynamic examination (maximal intraurethral pressure, urethral closure pressure, functional length of the urethra) was performed. The efficacy of treatment was assessed before and after treatment based on the urodynamic data.

RESULTS

Both patients of the main and the comparison groups were comprehensive according to the place of residence, family and social status. That allowed to judge only the differences due to the method of stressful urinary incontinence treatment.

The average age of patients in the examined groups was 47.2±2.5 years, but their structure was significantly dominated by women over 52 years old.

After the treatment according to the urodynamic examination, the maximum intraurethral pressure increased from 16.8±17.9 to 26.7±21.2 mm Hg in the main group ($p<0.01$). The urethral closure pressure increased from 15.3±13.2 to 26.8±18.5 mm Hg ($p<0.01$). These changes were found upon examination of the functional length of the urethra, which increased from 2.0±0.3 to 3.0±0.4 cm, and thus reached normative values for healthy women. At the same time, the indicators in the pre-treatment and post-treatment comparison groups did not statistically differ. The results of the intra-urethral pressure profile are presented in table.

Results of urethral profilometry before and after treatment, M±s

Indicators	Before treatment		After treatment	
	Main group	Comparison group	Main group	Comparison group
Maximum intra-urethral pressure, mm Hg	16,8±17,9	16,6±18,1	26,7±21,2**	17,6±18,2°
Urethral occlusion pressure, mmHg	15,3±13,2	15,8±14,1	26,8±18,5**	18,8±15,2°
Functional urethral length, cm	2,0±0,3	2,0±0,3	3,0±0,4*	2,5±0,4°

Note: – * Statistically significant differences in outcomes before treatment, p<0.05 (t-Student's test);
 – ** statistically highly significant difference from the pre-treatment results, p<0.01 (t-test);
 – ° statistically insignificant differences in comparison to the pre-treatment results, p>0.05 (t-test).

CONCLUSIONS

The inclusion of CO2-laser therapy to the complex treatment of genitourinary syndrome can significantly reduce the manifestations of genitourinary disorders, which is confirmed by urodynamic examinations before and after treatment.

The positive therapeutic result of the CO2-laser, from our point of view, occurs due to the effect on the

ethiopathogenetic mechanisms of the syndrome complex.

Thus, the results of our study show that the MonaLisaTouch laser fractionated ablation of the vaginal epithelium and vulva is highly effective compared to local hormonal therapy and can be recommended as a monotherapy for pelvic floor dysfunction.

Information about the authors

Beniuk Vasyl O. – Department of Obstetrics and Gynaecology № 3 Bogomolets National Medical University, 03148, Kyiv, Kuchera str., 7. *E-mail: benyuk@i.ua*
 ORCID ID 0000-0002-5984-3307

Goncharenko Vadym M. – Department of Obstetrics and Gynaecology № 3 Bogomolets National Medical University, 03148, Kyiv, Kuchera str., 7.
 ORCID ID 0000-0002-8317-3737

Puchko Maryna S. – Department of Obstetrics and Gynaecology № 3 Bogomolets National Medical University, 03148, Kyiv, Kuchera str., 7. *E-mail: puchkomarri@gmail.com*
 ORCID ID 0000-0002-2936-7741

Momot Alona A. – Department of Obstetrics and Gynaecology № 3 Bogomolets National Medical University, 03148, Kyiv, Kuchera str., 7. *E-mail: alionamomot@ukr.net*
 ORCID ID 0000-0001-8406-7816

Polovynka Vladyslav O. – Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University, 01601, Kyiv, 13 T. Shevchenko Blvd.
 ORCID ID 0000-0002-5893-5402

Kovaliuk Tetiana V. – Department of Obstetrics and Gynaecology № 3 Bogomolets National Medical University, 03148, Kyiv, Kuchera str., 7. *E-mail: tatyana7@meta.ua*
 ORCID: 0000-0001-9339-881X

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олексійович – Кафедра акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 03148, м. Київ, вул. В. Кучера, 7. *E-mail: benyuk@i.ua*
 ORCID ID 0000-0002-5984-3307

Гончаренко Вадим Миколайович – Кафедра акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 03148, м. Київ, вул. В. Кучера, 7
 ORCID ID 0000-0002-8317-3737

Пучко Марина Сергіївна – Кафедра акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 03148, м. Київ, вул. В. Кучера, 7. *E-mail: puchkomarri@gmail.com*
 ORCID ID 0000-0002-2936-7741

Момот Альона Анатоліївна – Кафедра акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 03148, м. Київ, вул. В. Кучера, 7. *E-mail: alionamomot@ukr.net*
 ORCID ID 0000-0001-8406-7816

Половинка Владислав Олександрович – Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, 01601, м. Київ, бул. Т. Шевченка, 13
 ORCID ID 0000-0002-5893-5402

Ковалюк Тетяна Володимирівна – Кафедра акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 03148, м. Київ, вул. В. Кучера, 7
 ORCID: 0000-0001-9339-881X

Сведения об авторах

Бенюк Василий Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: benyuk@i.ua

ORCID ID 0000-0002-5984-3307

Гончаренко Вадим Николаевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7

ORCID ID 0000-0002-8317-3737

Пучко Марина Сергеевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: puchkomarri@gmail.com

ORCID ID 0000-0002-2936-7741

Момот Алёна Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: alionamomot@ukr.net

ORCID ID 0000-0001-8406-7816

Половинка Владислав Александрович – Кафедра клинической фармакологии и клинической фармации Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т. Шевченко, 13

ORCID ID 0000-0002-5893-5402

Ковалок Татьяна Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7

ORCID: 0000-0001-9339-881X

REFERENCES

1. Apollina I.A., Gorbunova E.A. Clinical and morphological aspects of vulvovaginal atrophy. *Medicinskij sovet*. 2014; 9: 110-7.
2. Arsent'ev V.G., Sereda Ju.V., Tihonov V.V. and others. Connective tissue dysplasia is the constitutional basis of multiple organ disorders in children and adolescents. *Pediatrica. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2011; 90 (2): 54-7.
3. Balan V.E., Kovaleva L.A. Comprehensive treatment of urogenital atrophy and recurrent urinary tract infections in postmenopausal. *Jeftektivnaja farmakoterapija. Akusherstvo i ginekologija*. 2013; 2 (18): 10-4.
4. Bezmenko A.A., Shmidt A.A., Koval' A.A., Karpishhenko Zh.M. Conservative methods of treatment of urinary incontinence under stress in women. *Vestnik Rossijskoj Voenno-medicinskij akademii*. 2014; 45 (1): 227-32.
5. Gvoz'ov M.Ju., Tupikina N.V., Kasjan G.R., Pushkar D.Ju. Pelvic organ prolapse in the clinical practice of a urologist. *Metodychni rekomendacii*. 2016; 2: 22-38.
6. Glazunova A.V., Jureneva S.V. The prevalence of vulvovaginal atrophy and its impact on the quality of life of women. Questions of terminology and safety of local hormone therapy. *Akusherstvo i ginekologija*. 2014; 11: 29-33.
7. Gorbunova E.A., Apollina I.A. Atrophic zosteretic as one of the faces genitourinary syndrome. *Jeftektivnaja farmakoterapija. Akusherstvo i ginekologija*. 2015; 4 (36): 31-6.
8. Dobrohotova Ju.Je., Ibragimova D.M., Mandykina Zh.A., Serova L.G. Microbiocenosis of the female genital tract. *M.: GEOTAR-Media*; 2015. 80 p.
9. Il'ina I.Ju., Dobrohotova Ju.Je., Venediktova M.G., Utina M.S. i soavt. Effective correction of genitourinary atrophy syndrome by laser fractional ablation. *RMZh. Mat' i ditja*. 2018; 5 (1): 4-8.
10. Il'ina I.Ju., Dobrohotova Ju.Je. Non-surgical methods of correction of genital prolapse and urination disorders. *Ginekologija*. 2016; 18 (2): 28-31.
11. Il'ina I.Ju., Dobrohotova Ju.Je. Features of urination in gynecological patients. *Medicinskij sovet*. 2014; 19: 21-25.
12. Kuznecova I.V., Chushkov Ju.V., Ishhenko A.I. The role of local use of estril in optimizing the outcomes of surgical treatment of genital prolapse in peri- and postmenopausal patients. *Akusherstvo i ginekologija*. 2015; 19: 2-6.
13. Kulakov V.I., Manuhin I.B., Savel'eva G.M. National guide to gynecology. *M.: GEOTAR-Media*. 2011: 1120.
14. Leonova Z.A., Florensov V.V. Synthesis and functions of female sex hormones. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2013; 117 (2): 10-12.
15. Nejmarm A.I., Razdorskaja M.V. Urinary incontinence in women. *M.: GEOTAR-Media*. 2013: 123.
16. Tumilovich L.G., Gevorkjan M.A. Directory of gynecologistendocrinologist. *M.: Prakticheskaja medicina*. 2014: 208.
17. Shestakova I.G. Vaginal atrophy in the practice of an obstetrician-gynecologist. *Ginekologija*. 2014; 6: 7-11.
18. Arroyo C. Fractional CO2 laser treatment for vulvovaginal atrophy symptoms and vaginal rejuvenation in perimenopausal women. *Int J Womens Health*. 2017; 28 (9): 591-5. DOI: 10.2147/IJWH.S136857.
19. Athanasios S., Pitsouni E., Falagas M.E. et al. CO2-laser for the genitourinary syndrome of menopause. How many laser sessions? // *Maturitas*. 2017; 104: 24 –28. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.07.00
20. Behnia-Willison F., Sarraf S., Miller J. et al. Safety and longterm efficacy of fractional CO (2) laser treatment in women suffering from genitourinary syndrome of menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 213: 39-44. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.03.036.
21. Consensus Recommendations. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and the International Society for the Study of Women's Sexual Care. 2018; 25 (6): 1-13. DOI: 10.1097/GME.0000000000001121
22. Elisabeth A. Erekson, Sallis O. Yip, Terri S. Wedderburn et al. The VSQ: a questionnaire to measure vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2013; 20 (9): 973-9. DOI: 10.1097/GME.0b013e318282600b
23. Fisticic N, Fisticic I, Lukanovic A, Findri Guštek Š, Sorta Bilajac Turina I, Franic D. First assessment of shortterm efficacy of Er: YAG laser treatment on stress urinary incontinence in women: prospective cohort study. *Climacteric*. 2015; 18 (1): 37-42. DOI: 10.3109/13697137.2015.1071126
24. Gambacciani M., Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas*. 2017; 99: 10 – 15. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.07.006
25. Gaspar A, Addamo G, Brandi H. Vaginal Fractional CO2 Laser: A Minimally Invasive Option for Vaginal Rejuvenation. *Am J Cosmetic Surg*. 2011; 28 (3): 156-62. DOI: 10.1177/074880681102800309
26. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The American Menopause Society. *Menopause*. 2013; 20 (9): 888-902. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182a122c2
27. Moreira A.C, Silva A.M., Santos M.S., Sardao V.A. Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: What is real, what is unknown. *J. Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; 21: 61-71. DOI: 10.1016/j.jsmb.2014.01.016.
28. Nappi R.E., Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric*. 2014; 17 (1): 3-9. DOI: 10.3109/13697137.2013.871696
29. Nede O, Williams, Maryam B, Lustberg.. Time for Action: Managing of Genitourinary Syndrome of Menopauses. *Journal of Oncology Practice*. 2019; 15 (7): 371. DOI 10.1200/JOP.19.00350
30. Ogrinc U.B., Senear S., Lenasi H. Novel minimally invasive laser treatment of urinary incontinence in women. *Lasers Surg. Med*. 2015; 47 (9): 689-97. DOI: 10.1002/lsm.22416
31. Pagano I., Gieri S., Nocera F. et al. Evaluation of the CO2 Laser Therapy on Vulvovaginal Atrophy (WA) in Oncological Patients: Preliminary Results. *J Cancer Ther*. 2017; 8 (5): 452-63. DOI: 10.4236/jct.2017.85039
32. Perino A., Calligaro A., Forlani F. et al. Vulvo-vaginal atrophy: a new treatment modality using thermo-ablative fractional CO2 laser. *Maturitas*. 2015; 80 (3): 296-301. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.12.006
33. Portman D.J., Gass M.L. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Maturitas*. 2014; 79 (3): 349-54. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.07.013
34. Rossella E. Nappi, E. Martini, L. Cucinella, S. Martella et al. Addressing Vulvovaginal Atrophy (WA)/Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) for Health Aging in Women. *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 10: 1-11. DOI 10.3389/fendo.2019.00561
35. Stefano S., Stavros A., Massimo C. The use of pulsed CO2 lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015; 27 (6): 504-8. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000230

Статья надійшла до редакції 25.05.2021

Порівняльний аналіз сучасних підходів до корекції гіперпролактинемії у дівчат-підлітків із порушеннями менструальної функції

О.В. Горбунова, І.О. Юрченко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України*, м. Київ
Репродуктивна ендокринологія; № 5(55)/листопад 2020

Мета дослідження: порівняльний аналіз гормонального профілю пацієнок із порушеннями менструальної функції на фоні гіперпролактинемії в періоді статевого дозрівання після застосування різних методик лікування.

Матеріали та методи. Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 94 дівчат-підлітків у періоді становлення менструальної функції. Середній вік пацієнок склав $14,0 \pm 1,5$ року. Відповідно до тактики ведення участниць були розподілені на групи: I група (основна) – дівчата з порушеннями менструального циклу на фоні гіперпролактинемії в періоді статевого дозрівання, в яких застосовувався запропонований авторами дослідження диференційований підхід ($n=33$); II група (порівняння) – дівчата з порушеннями менструального циклу на фоні гіперпролактинемії в періоді статевого дозрівання, які отримували загальноприйняте лікування ($n=31$); III група (контрольна) – здорові дівчата в періоді статевого дозрівання ($n=30$).

Для дівчат з вираженим дефіцитом маси тіла була рекомендована висококалорійна збалансована дієта, посилена білками, а також психотерапія; з недостатньою масою тіла – висококалорійна збалансована дієта, посилена білками; з нормальною і надлишковою масою тіла – фізичні тренування. За високих рівнів особистісної та ситуаційної тривожності рекомендувалася комплексна антистрессова терапія. З метою корекції рівня пролактину і нормалізації менструальної функції у дівчат-підлітків застосовувався препарат Циклодинон® із м'якою дофамінергічною дією.

Результати. Отримані дані свідчили про зниження оваріального резерву у дівчат із порушеннями менструальної функції на фоні гіперпролактинемії вже з підліткового віку. В результаті лікування динаміка зменшення рівня пролактину у дівчат із гіпер- і гіпоменструальними синдромами та аменореєю в I групі була швидшою порівняно з II групою. У пацієнок із гіперменструальним синдромом рівень пролактину не відрізнявся від такого у здорових дівчат вже через 3 місяці від початку терапії; з гіпоменструальним синдромом та аменореєю – через 6 місяців; терапевтичний ефект зберігався впродовж усього першого року спостереження.

Висновки. В результаті лікування виявлено вдвічі більшу ефективність диференційованого підходу до ведення пацієнок із порушеннями менструального циклу на фоні гіперпролактинемії в періоді статевого дозрівання порівняно із загальноприйнятими методами лікування.

Ключові слова: гіперпролактинемія, порушення менструального циклу, гормональний профіль дівчат-підлітків, пролактин, Циклодинон.

Comparative analysis of modern approaches to the correction of hyperprolactinemia in adolescent girls with menstrual dysfunction

О.В. Gorbunova, І.О. Yurchenko

The objective: a comparative analysis of the hormonal profile in patients with menstrual disorders on the background of hyperprolactinemia during puberty after different treatments.

Materials and methods. 94 adolescent girls with formation of menstrual function were examined. The mean age of patients was $14,0 \pm 1,5$ years. Participants were divided into groups according to the management: I (main) group – girls with menstrual disorders on the background of hyperprolactinemia during puberty, who received differentiated approach proposed by study authors ($n=33$); II (comparison) group – girls with menstrual disorders on the background of hyperprolactinemia during puberty, who received conventional treatment ($n=31$); III (control) group – healthy girls in puberty ($n=30$).

A high-calorie, balanced, protein-enhanced diet and psychotherapy for girls with severe weight loss; a high-calorie, balanced, protein-enhanced diet for girls with insufficient body weight; physical training for girls with normal weight and overweight was recommended. A comprehensive anti-stress therapy for high levels of personal and situational anxiety was recommended. The drug with a mild dopaminergic effect Cyclodynon® to correct prolactin levels and normalize menstrual function in adolescent girls was used.

Results. The obtained data indicate a decrease in ovarian reserve in girls with menstrual disorders on the background of hyperprolactinemia from adolescence age. Dynamics of prolactin reduction in girls with hyper- and hypomenstrual syndromes and amenorrhea in group I was faster compared to group II as a result of treatment. Prolactin level in patients with hypermenstrual syndrome as early as 3 months after the start of therapy did not differ from its level in healthy girls; in patients with hypomenstrual syndrome and amenorrhea – after 6 months. Therapeutic effect persisted throughout the first year of observation.

Conclusions. A differentiated approach to the management of patients with menstrual disorders on the background of hyperprolactinemia during puberty was found to be twice as effective as in conventional measures.

Keywords: hyperprolactinemia, menstrual irregularities, hormonal profile of adolescent girls, prolactin, Cyclodynon.

*Зараз – Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика

Сравнительный анализ современных подходов к коррекции гиперпролактинемии у девушек-подростков с нарушениями менструальной функции

О.В. Горбунова, И.А. Юрченко

Цель исследования: сравнительный анализ гормонального профиля пациенток с нарушениями менструальной функции на фоне гиперпролактинемии в периоде полового созревания после применения различных методик лечения.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинично-лабораторное обследование 94 девочек-подростков в периоде становления менструальной функции.

Средний возраст пациенток составил $14,0 \pm 1,5$ года. Согласно тактике ведения, участницы были разделены на группы: I группа (основная) – девушки с нарушениями менструального цикла на фоне гиперпролактинемии в периоде полового созревания, к которым применялся предложенный авторами исследования дифференцированный подход ($n=33$); II группа (сравнения) – девушки с нарушениями менструального цикла на фоне гиперпролактинемии в периоде полового созревания, получавшие общепринятое лечение ($n=31$); III группа (контрольная) – здоровые девушки в периоде полового созревания ($n=30$).

Девушкам с выраженным дефицитом массы тела была рекомендована высококалорийная сбалансированная диета, усиленная белками, а также психотерапия; с недостаточной массой тела – высококалорийная сбалансированная и усиленная белками диета; с нормальной и избыточной массой тела – физические тренировки. При высоких уровнях личностной и ситуационной тревожности рекомендовалась комплексная антистрессовая терапия. С целью коррекции уровня пролактина и нормализации менструальной функции у девочек-подростков применялся препарат Циклодинон®, который оказывает мягкое дофаминергическое действие.

Результаты. Полученные данные свидетельствовали о снижении овариального резерва у девушек с нарушениями менструальной функции на фоне гиперпролактинемии уже с подросткового возраста. В результате лечения динамика уменьшения уровня пролактина у девушек с гипер- и гипоменструальными синдромами и аменореей в I группе была быстрее по сравнению со II группой. У пациенток с гиперменструальным синдромом уровень пролактина не отличался от уровня здоровых девушек уже через 3 месяца от начала терапии, с гипоменструальным синдромом и аменореей – через 6 месяцев; терапевтический эффект сохранялся в течение всего первого года наблюдения.

Выводы. В результате лечения выявлена вдвое большая эффективность дифференцированного подхода к ведению пациенток с нарушениями менструального цикла на фоне гиперпролактинемии в периоде полового созревания по сравнению с общепринятыми методами лечения.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, нарушения менструального цикла, гормональный профиль девочек-подростков, пролактин, Циклодинон.

Проблеми репродуктивного здоров'я нації тісно пов'язані з ефективним оздоровленням дівчат-підлітків, що є одним із пріоритетних напрямків сучасної медичної науки [1, 3, 19]. Серед гінекологічних захворювань періоду статевого дозрівання, які можуть призвести до жіночого безпліддя та суттєво знизити репродуктивний потенціал, переважають дисгормональні розлади у вигляді порушень менструальної функції (МФ) [2, 8, 24]. Одним із центральних механізмів розвитку патологічних процесів у репродуктивній системі дівчат-підлітків є гіперпролактинемія (ГП), яка буває різного генезу [6, 18, 23].

ГП спостерігається у 15–35% дівчат із порушеннями МФ [9, 10, 22]. До 30% жіночого безпліддя, в тому числі на фоні недолікованої в підлітковому віці ГП, асоційовано з підвищеним рівнем пролактину [11, 14]. Факторами ризику розвитку ГП є гострий та хронічний стреси, церебрально-діенцефальні розлади, екологічні фактори, порушення способу та ритму життя тощо [7, 13, 25].

В Україні вищезгадані чинники мають тенденцію до зростання і негативно впливають на здоров'я підлітків [4, 5, 9]. В свою чергу період статевого дозрівання є критичним у житті жінки, оскільки саме в цей час відбувається становлення і формування всіх структур та функцій жіночої репродуктивної системи [16, 17, 20, 23].

В Україні розроблено «Національний консенсус щодо ведення пацієнтів з гіперпролактинемією» (2016), де надано загальні рекомендації щодо лікування цієї категорії пацієнток [15]. В цьому документі підкреслено, що метою лікування ГП є нормалізація рівня біологічно активного пролактину для відновлення функцій

статевих залоз та припинення галактореї. В консенсусі детально описані фармацевтичні засоби, що застосовуються при лікуванні ГП і пролактином. Вони представлені двома групами: похідні алкалоїдів ріжків (ерголінові агоністи дофаміну) і похідні трициклічних бензогуанолінів (неерголінові агоністи дофаміну) [15].

Крім того, зазначено, що лікування зазвичай включає призначення агоністів дофаміну, таких, як каберголін або бромокриптин, або рослинних препаратів дофамінергічної дії на основі стандартизованих екстрактів прутняка звичайного [15]. Але, на нашу думку, існує необхідність вдосконалення тактики ведення дівчат-підлітків з порушеннями МФ на фоні ГП за рахунок впровадження диференційованого підходу до лікування цих пацієнток з урахуванням найбільш значимих етіологічних факторів.

Враховуючи підлітковий вік (11–18 років), функціональний характер ГП та незначне підвищення рівня пролактину, ми розробили основну лікувально-профілактичну тактику для ведення пацієнток із порушеннями менструального циклу (МЦ) на фоні ГП в періоді статевого дозрівання. Вона полягає в наступному:

- усунення етіологічних факторів;
- лікування супутньої патології;
- оптимізація способу життя (нормалізація режиму дня, харчування, фізичних, психічних та інтелектуальних навантажень тощо);
- фізіотерапія, спрямована на поліпшення місцевого кровообігу центральних органів регуляції МЦ та органів-мішеней репродуктивної системи;
- седативна і психотерапія;
- біостимулююча терапія;

- гепатопротектори;
- циклічна вітамінотерапія;
- гідрокінезіотерапія;
- дієтотерапія;
- лікувальна фізкультура;
- санаторно-курортне лікування;
- фітопрепарати з дофамінергічною дією та доведеною ефективністю.

Одним з таких фітопрепаратів з дофамінергічною дією є Циклодинон® – лікарський засіб рослинного походження, який є найбільш оптимальним з точки зору співвідношення ефективності та безпеки для цієї категорії пацієнок. Його дофамінергічна дія обумовлена стандартизованим за вмістом циклічних дитерпенів екстрактом прутняка звичайного (*Vitex agnus castus* BNO 1095), який чинить дофамінергічну дію, що усуває ГП. В результаті зберігається оваріальний резерв дівчини; відновлюються процеси дозрівання фолікулів і овуляція; зникає дисбаланс між рівнями гонадотропних гормонів та концентрацією естрадіолу, прогестерону і тестостерону; нормалізується МЦ; припиняється галакторея; не розвиваються віддалені ускладнення, зокрема остеопороз.

Дівчатам із вираженим дефіцитом маси тіла ми рекомендуємо додатково збалансовану висококалорійну дієту, посилену білками, а також психотерапію; з недостатньою масою тіла – збалансовану висококалорійну дієту, посилену білками; з нормальною та надлишковою масою тіла – фізичні тренування.

За виявлення високих рівнів особистісної та ситуаційної тривожності ми рекомендуємо проведення комплексної антистресової терапії.

Метою дослідження став порівняльний аналіз гормонального профілю пацієнок із порушеннями МФ на фоні ГП в періоді статевого дозрівання після різних методик лікування.

Для досягнення цієї мети нами були визначені наступні завдання:

- Вивчити особливості оваріального резерву дівчат-підлітків із порушеннями МФ на фоні ГП.
- Дослідити гормональний профіль пацієнок із ГП та виявити його основні характеристики відповідно до типу порушень МЦ.
- Оцінити ефективність запропонованого нами диференційованого підходу до лікування цих пацієнок у порівнянні із загальноприйнятими методиками впродовж 1 року спостереження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Упродовж 2018–2019 рр. ми провели відкрите багатоцентрове когортне проспективне рандомізоване дослідження на клінічній базі кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО ім. П.Л. Шупика та на базі комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний дитячий центр Дарницького району міста Києва». Всі пацієнтки та їхні батьки дали інформовану згоду на проведення лікувально-діагностичних процедур під час дослідження.

Для досягнення поставленої мети нами було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 94 дівчат-підлітків у періоді становлення МФ.

Критерії включення у дослідження:

- період статевого дозрівання у віці 11–18 років з порушеннями МФ на фоні ГП (рівень пролактину в крові >25 нг/мл);
- відсутність будь-якого лікування за 3 місяці до проведеного обстеження;
- компенсований стан супутньої патології;
- інформована згода пацієнок та їхніх законних представників на комплексне обстеження і лікування.

Із дослідження виключались:

- дівчата в періоді статевого дозрівання з порушеннями МФ на фоні: органічних уражень гіпофіза; хромосомної патології та/або вроджених аномалій розвитку статевих органів; первинного склерополікістозу яєчників; гострих запальних процесів жіночих статевих органів; тяжкої екстрагенітальної патології, що зумовлює істотні зміни в ендокринному статусі; вагітності в анамнезі;
- дівчата, народжені в результаті допоміжних репродуктивних технологій; народжені глибоко недоношеними (пологи до 32 тижнів або маса тіла <1500 г) або переношеними (пологи після 42 тижнів); народжені в результаті багатоплідної вагітності.

Відповідно до тактики ведення учасниць було розподілено на наступні клінічні групи:

- I група (основна) – дівчата з порушеннями МЦ на фоні ГП в періоді статевого дозрівання, в яких застосовувався запропонований нами диференційований підхід (n=33);
- II група (порівняння) – дівчата з порушеннями МЦ на фоні ГП в періоді статевого дозрівання, які отримували загальноприйняте лікування (n=31);
- III група (контрольна) – здорові дівчата в періоді статевого дозрівання (n=30).

Обстеження проводилось за загальноприйнятою методикою та включало: збір анамнезу, об'єктивне обстеження – загальне і спеціальне, додаткові методи. Лабораторна діагностика проводилась до початку лікування та через 1, 3, 6 та 12 місяців після його початку і включала визначення рівнів наступних гормонів у венозній крові пацієнок:

- пролактину,
- фолікулостимулювального (ФСГ) і лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів,
- естрадіолу,
- прогестерону,
- тестостерону,
- антимюллерового (АМГ) і тиреотропного гормонів.

Всім пацієнткам із ГП виконували МРТ головного мозку для виключення органічної патології гіпофіза.

Аналіз, статистична обробка та інтерпретація результатів дослідження проводилися за загальноприйнятими методиками з використанням стандартних методів варіаційної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнок склав 14,0±1,5 року. У нашому дослідженні ми вивчали оваріальний резерв дівчат із порушеннями МЦ на фоні ГП в періоді ста-

Таблиця 1

Розподіл учасниць дослідження за базальним рівнем ФСГ, абс. ч. (%), $p < 0,05$

Рівень ФСГ, мМО/мл	Дівчата з порушеннями МЦ на фоні ГП, n=64	Здорові дівчата, n=30
3–8	11 (17,2)	25 (83,3)
8–10	20 (31,2)	5 (16,7)
10–12	27 (42,2)	0 (0,0)
12–15	6 (9,4)	0 (0,0)

Таблиця 2

Розподіл учасниць дослідження за рівнем АМГ, абс. ч. (%), $p < 0,05$

Рівень АМГ*, нг/мл	Дівчата з порушеннями МЦ на фоні ГП, n=64	Здорові дівчата, n=30
Низький, 0,01–0,9	3 (4,7)	0 (0,0)
Середній, 1,0–2,5	18 (28,1)	3 (10,0)
Високий, > 2,5	43 (67,2)	27 (90,0)

Примітка. * – Референтні значення АМГ 0,01–8,9 нг/мл.

Таблиця 3

Розподіл учасниць дослідження за кількістю антральних фолікулів, абс. ч. (%), $p < 0,05$

Кількість антральних фолікулів	Дівчата з порушеннями МЦ на фоні ГП, n=64	Здорові дівчата, n=30
До 5	0 (0,0)	0 (0,0)
5–7	15 (23,4)	0 (0,0)
8–12	24 (37,5)	7 (23,3)
13–20	20 (31,3)	23 (76,7)
> 20	5 (7,8)	0 (0,0)

Таблиця 4

Розподіл учасниць дослідження за об'ємом яєчників, абс. ч. (%), $p < 0,05$

Об'єм яєчників, см ³	Дівчата з порушеннями МЦ на фоні ГП, n=64	Здорові дівчата, n=30
<8	23 (35,9)	2 (6,1)
8–12	32 (50,0)	26 (86,7)
> 12	9 (14,1)	2 (6,1)

тевого дозрівання. Відповідно до отриманих даних, базальний рівень ФСГ у них був достовірно вищим, а рівень АМГ – достовірно нижчим, ніж у здорових дівчат (табл. 1, 2). Так само у дівчат із ГП в порівнянні зі здоровими виявилися достовірно меншими кількість антральних фолікулів у яєчниках та об'єм яєчників (табл. 3, 4). Ці дані свідчать про зниження оваріального резерву дівчат із порушеннями МФ на фоні ГП вже з підліткового віку.

Під час дослідження ми також ретельно вивчили зміни гормонального профілю наших пацієнток в динаміці та в порівнянні зі здоровими дівчатами-підлітками. Це дало нам можливість виявити певні закономірності. По-перше, до початку лікування рівні пролактину були найвищими у дівчат з аменореєю,

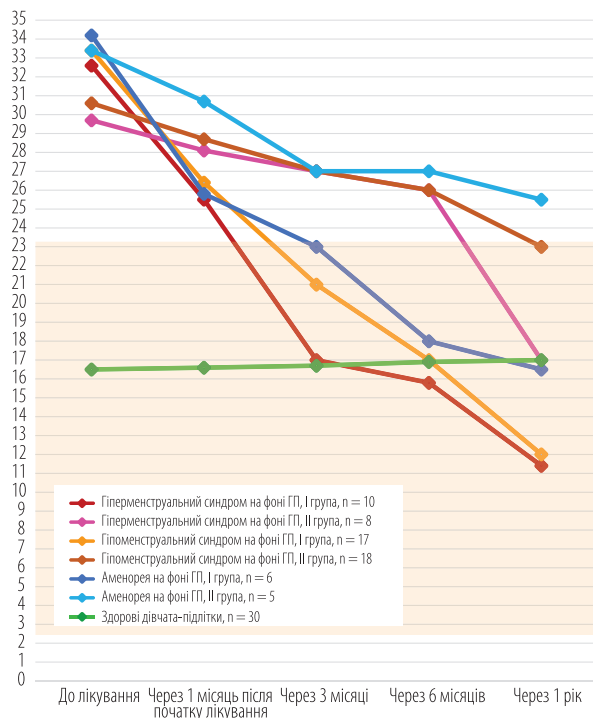


Рис. 1. Рівень пролактину в динаміці дослідження, нг/мл

а найнижчими – у дівчат із гіперменструальним синдромом, коливаючись при цьому у межах 25–40 нг/мл (рис. 1). На представлених діаграмах бежевим кольором фону показані межі референтних значень показника, а також його значення у здорових дівчат-підлітків. Оцінку відхилень зроблено відносно даних у здорових дівчат.

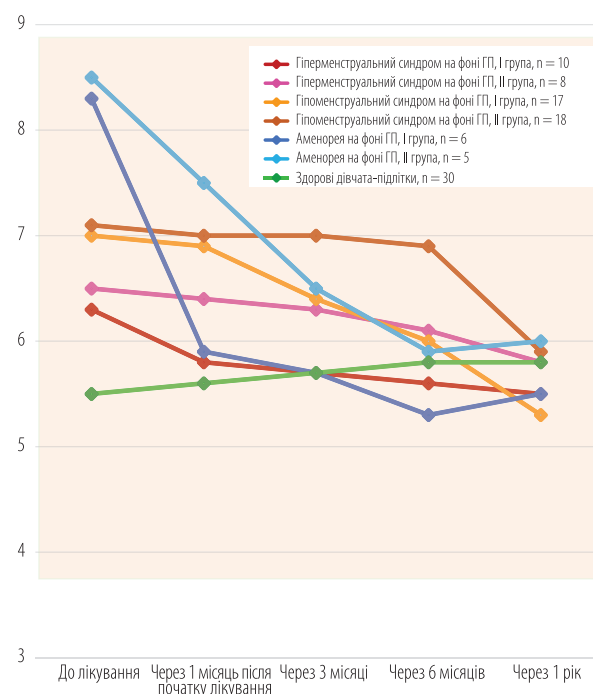


Рис. 2. Рівень ФСГ в динаміці дослідження, мМО/мл

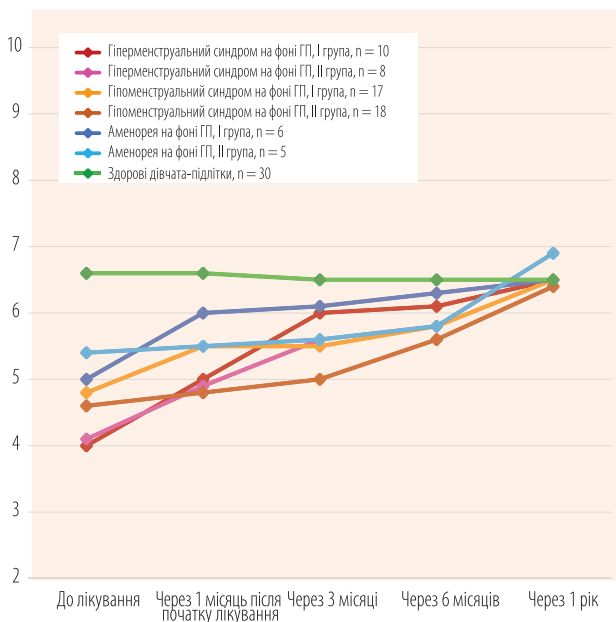


Рис. 3. Рівень ЛГ в динаміці дослідження, мМО/мл

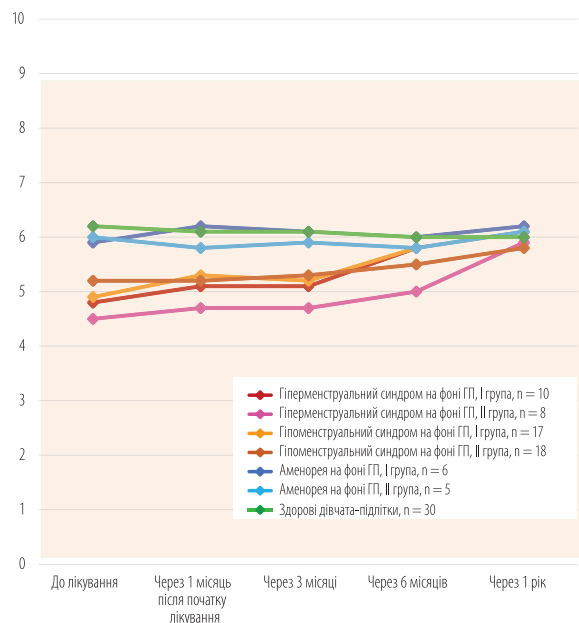


Рис. 4. Рівень АМГ в динаміці дослідження, нг/мл

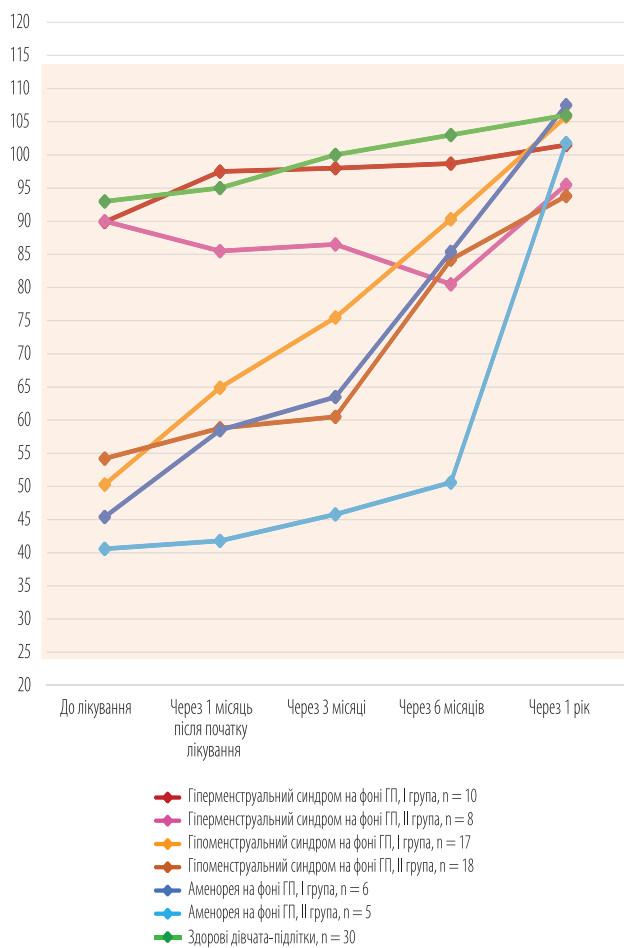


Рис. 5. Рівень естрадіолу в динаміці дослідження, нг/мл

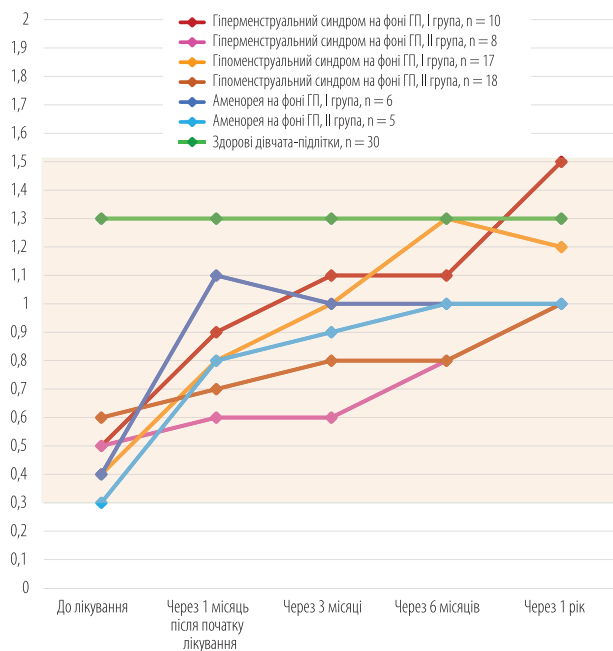


Рис. 6. Рівень прогестерону в динаміці дослідження, нг/мл

Так, рівні пролактину в дівчат із ГП до лікування були вдвічі вищими за такі у здорових дівчат, а також на 34,4% вищі за верхню межу норми в I групі та на 30,8% – в II групі. Після лікування рівень пролактину у дівчат I групи знизився в середньому на 49,4% та досяг нормальних показників, тоді як у II групі він зменшився в середньому тільки на 20,5%, а у деяких пацієток залишився дещо вищим від верхньої межі норми (рис. 1).

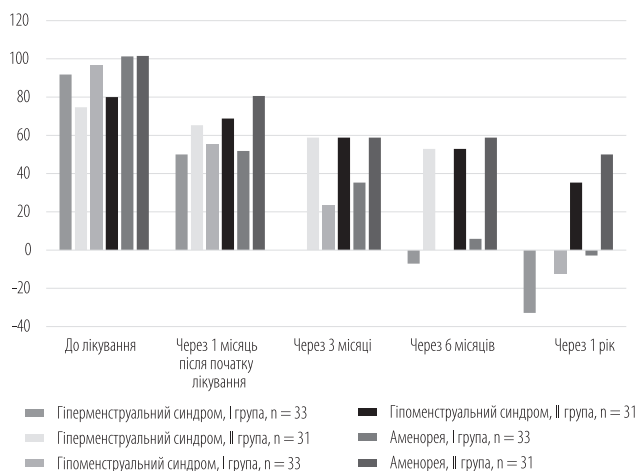


Рис. 7. Динаміка відхилень рівня пролактину дівчат із ГП від показника здорових дівчат-підлітків, %

Рівень ФСТГ у дівчат із ГП до початку лікування перевищував рівень у здорових (рис. 2), а рівні ЛГ АМГ, естрадіолу, прогестерону були нижчими, ніж у ІІІ групі (рис. 3–6). Рівень загального тестостерону у дівчат із ГП дещо перевищував верхню межу норми. Рівень тиреотропного гормону у пацієток із гіперменструальним синдромом на фоні ГП був нижчим, ніж у здорових дівчат, а з гіпоменструальним синдромом і аменореєю – вищим за рівень контрольної групи.

Оцінюючи динаміку відхилень рівня пролактину дівчат із ГП від показника здорових дівчат-підлітків, необ-

хідно зауважити, що до лікування в групах дослідження це відхилення було майже вдвічі вищим. Під час лікування динаміка зменшення рівня пролактину у дівчат із гіпер- і гіпоменструальними синдромами та аменореєю в І групі дослідження була швидшою порівняно з ІІ групою. У дівчат із гіперменструальним синдромом рівень пролактину не відрізнявся від рівня здорових дівчат вже через 3 місяці після початку лікування; з гіпоменструальним синдромом та аменореєю – через 6 місяців; терапевтичний ефект зберігався впродовж всього першого року спостереження (рис. 7).

На відміну від І групи, в ІІ групі динаміка змін була повільнішою: через 6 місяців відхилення рівня пролактину становило близько 50% від рівня здорових дівчат, що потребувало тривалішого курсу лікування; нормалізації показника вдалося досягти після року лікування.

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження показало високу ефективність препарату Циклодинон® у комбінації із запропонованими лікувальними заходами, направленими на усунення ГП, у дівчат із порушеннями МФ в періоді статевого дозрівання. Всі отримані нами дані свідчать про вдвічі більшу ефективність диференційованого підходу до ведення цих пацієток.

З урахуванням усього вищевикладеного можна рекомендувати препарат Циклодинон®, який має м'яку дофамінергічну дію, для корекції рівня пролактину і нормалізації МФ у дівчат-підлітків у схемах комплексного лікування із застосуванням диференційованого підходу.

Відомості про авторів

Горбунова Ольга Володимирівна – д. мед. н., доцент, завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9

ORCID: 0000-0001-7323-5546

Юрченко Ірина Олександрівна – аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (067) 549-42-21. *E-mail: yurchenkoirena@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6703-1424

Information about the author

Gorbunova Olga V. – associate professor, head of the Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology PL Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04112, Kyiv, Dorogozhytska Str., 9

ORCID: 0000-0001-7323-5546

Yurchenko Iryna O. – graduate student, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04112, Kyiv, Dorogozhytska Str., 9; tel.: (067) 549-42-21. *E-mail: yurchenkoirena@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6703-1424

Сведения об авторах

Горбунова Ольга Владимировна – д. мед. н., доцент, заведующая кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

ORCID: 0000-0001-7323-5546

Юрченко Ирина Александровна – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 549-42-21. *E-mail: yurchenkoirena@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6703-1424

ПОСИЛАННЯ

1. Вовк, І.Б. Гінекологія дитячого і підліткового віку / За ред. І.Б. Вовк, Ю.П. Вдовиченка, О.М. Юзька. – К., 2011. – 424 с. Vovk, I.B., Vdovichenko, Y.P., Yuzko, O.M., et al.; eds. *Gynecology of a child and an adult*. Kyiv (2011): 424 p.
2. Вовк, І.Б. Нормалізація порушень менструальної функції у дівчат-підлітків – запорука збереження репродуктивного здоров'я у жінок / І.Б. Вовк, А.Г. Корнацька, В.Ф. Петербурзька // *Здоров'я України*. – 2019. – № 2. – С. 27–35. Vovk, I.B., Kornatska, A.G., Peterburzhska, V.F. «Normalization of menstrual disorders of adolescent girls – a guarantee of reproductive health of women». *Health of Ukraine* 2 (2019): 27-35.
3. Всесвітня організація охорони здоров'я. Міжнародна статистична класифікація хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям, Десятого перегляду (МКХ-10). – Женева, ВООЗ. – 2016. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems of the Tenth Review (ICD-10)*. Geneva. WHO (2016). Available from: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>.
4. Герасимова, Т.В. Аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду (тези лекції) / Т.В. Герасимова // *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 81–90. Gerasymova, T.V. «Abnormal uterine bleeding during puberty (lecture thesis)» *Obstetrics. Gynecology. Genetics* 2.2 (2016): 81-90.
5. Грищенко, О.В. Новые паттерны лечения нарушений менструального цикла – унификация метода / О.В. Грищенко, В.В. Бобрицкая // *Репродуктивная эндокринология*. – 2019. – № 3 (47). – С. 26–32. Hryshchenko, O.V., Bobrytskaia, V.V. «New patterns of treatment of menstrual disorders – unification of the method». *Reproductive endocrinology* 3.47 (2019): 26-32.
6. Ефименко, О.А. Гиперпролактинемия в гинекологической практике / О.А. Ефименко // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2018. – Специальный номер. – С. 27–29. Yefimenko, O.A. «Hyperprolactinemia in gynecological practice» *Medical aspects of women's health. Special issue* (2018): 27-29.
7. Кирилюк, М.Л. Гіперпролактинемічний синдром: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, сучасне лікування / М.Л. Кирилюк // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. – 2013. – № 4. – С. 52–61. Kyryliuk, M.L. «Hyperprolactinemic syndrome: etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, modern treatment» *Clinical endocrinology and endocrine surgery* 4 (2013): 52-61.
8. Мазур, Л.П. Клінічний випадок гіперпролактинемії, поєднаної із підвищенням тиреотропного гормону / Л.П. Мазур, М.І. Марущак, Л.В. Наумова та ін. // *Вісник медичних і біологічних досліджень*. – 2019. – № 2. – С. 87–89. Mazur, L.P., Marushchak, M.I., Naumova, L.V., et al. «Clinical case of hyperprolactinemia combined with increased thyroid stimulating hormone» *Bulletin of the medical and biological research* 2 (2019): 87-9.
9. Манащук, С.І. Аномальні маткові кровотечі в дівчат-підлітків із синдромом гіперпролактинемії: діагностика та лікування / С.І. Манащук, М.А. Михайлюта, Ф.К. Хананова // *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. – 2019. – Т. 5, № 1. – С. 49–57. Manashchuk, S.I., Mykhailiuta, M.A., Hananova, F.K. «Abnormal uterine bleeding in adolescent girls with hyperprolactinemia syndrome: diagnosis and treatment» *Obstetrics. Gynecology. Genetics* 5.1 (2019): 49-57.
10. Михайлюта, М.А. Особливості діагностики та лікування порушень менструального циклу при гіперпролактинемії в пубертатному й репродуктивному віці / М.А. Михайлюта // *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. – 2017. – Т. 3, № 4. – С. 29–34. Mykhailiuta, M.A. «Features of diagnosis and treatment of menstrual disorders in hyperprolactinemia in puberty and reproductive age» *Obstetrics. Gynecology. Genetics* 3.4 (2017): 29-34.
11. Нікіфоров, О.А. Досвід ведення пацієнтів із гіперпролактинемією при підготовці до допоміжних репродуктивних технологій / О.А. Нікіфоров, О.О. Ломейко, Н.В. Авраменко // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2017. – Вип. 4 (3). – С. 177–180. Nikiforov, O.A., Lomeyko, O.O., Avramenko, N.V. «Experience of management of patients with hyperprolactinemia in preparation for auxiliary reproductive technologies» *Bulletin of biology and medicine problems* 4.3 (2017): 177-80.
12. Приступюк, О.М. Синдром гіперпролактинемії / О.М. Приступюк // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. – 2012. – № 6. – С. 63–66. Prystupkiuk, O. «Syndrome of hyperprolactinemia». *International Journal of Endocrinology* 6 (2012): 63-6.
13. Редькін, Р. Гіперпролактинемія як побічна дія лікарських засобів / Р. Редькін, Н. Орловецька, О. Данишквич // *Фармацевт Практик*. – 2018. – № 11. – С. 36–37. Redkin, R., Orlovetskaya, N., Dankevych, O. «Hyperprolactinemia as a side effect of drugs» *Pharmacist Practitioner* 11 (2018): 36-7.
14. Татарчук, Т.Ф. Гиперпролактинемия в генезе стресс-индуцированного бесплодия. Возможности фитотерапии / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, С.И. Регада и др. // *Здоровье женщины*. – 2017. – № 3. – С. 28–36. Tatarchuk, T.F., Kosei, N.V., Regeda, S.I., et al. «Hyperprolactinemia in the genesis of stress-induced infertility. Possibilities of phytotherapy». *Women's Health* 3 (2017): 28-36.
15. Тронько, М.Д. Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією / М.Д. Тронько, Ю.Г. Антипкін, В.В. Камінський, Т.Ф. Татарчук та ін. // *Репродуктивна ендокринологія*. – 2016. – № 4 (30). – С. 8–18. Tronko, M.D., Antypkin, Y.G., Kaminskyi, V.V., et al. «National consensus on Management of Patients with Hyperprolactinemia» *Reproductive Endocrinology* 4.30 (2016): 8-18.
16. Цисар, Ю.В. Особливості перебігу пубертатного періоду у дівчат із порушенням менструальної функції / Ю.В. Цисар // *Буковинський медичний вісник*. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 109–112. Tsysar, Y.V. «Peculiarities of the course of puberty age of girls with menstrual dysfunction». *Bukovynian Medical Bulletin* 22.2 (2018): 109-12.
17. Berga, S., Genazzani, A.R., Naftolin, F., Petraglia, F. «Menstrual Cycle Related Disorders» *Frontiers in Gynecological Endocrinology* 7.1 (2019): 225.
18. Haddad, R.A., Giachero, D., Barkan, A.L. «Interpretation of common endocrine laboratory tests: technical pitfalls, their mechanisms and practical considerations» *Clin Diabetes Endocrinol* 5 (2019): 12. DOI: 10.1186/s40842-019-0086-7
19. Kalsi, A.K., Halder, A., Jain, M., et al. «Prevalence and reproductive manifestations of macroprolactinemia». *Endocrine* 63 (2019): 332-40. DOI: 10.1007/s12020-018-1770-6
20. Krysiak, R., Marek, B., Okopien, B. «Cardiometabolic risk factors in young women with macroprolactinaemia» *Endokrynol Pol* 70 (2019): 336-41. DOI: 10.5603/EPa2019.0013
21. Levine, S., Muneyirci-Delale, O. «Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach» *Obstet Gynecol Int* 2018 (2018): 9253083. DOI: 10.1155/2018/9253083
22. Mataliotakis, M., Koliarakis, I., Mataliotaki, C., et al. «Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in adolescent and young girls: a brief review» *Acta Biomed* 90 (2019): 149-57. DOI: 10.23750/abm.v90i1.8142
23. Melmed, S., Casanueva, F.F., Hoffman, A.R., et al.; Endocrine Society. «Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline» *J Clin Endocrinol Metab* 96.2 (2011): 273-88.
24. Tritos, N.A., Klibanski, A. «Prolactin and Its Role in Human Reproduction». *Yen Jaffe's Reprod Endocrinol* (2019): 58-74.e8. DOI: 10.1016/B978-0-323-47912-7.00003-2
25. Vilar, L., Abucham, J., Albuquerque, J.L., et al. «Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism» *Arch Endocrinol Metab* 62.2 (2018): 236-63.

Особливості системного і місцевого імунітету у вагітних із урогенітальними інфекціями в анамнезі

О.І. Кротік

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

Мета дослідження: вивчення особливостей системного та місцевого імунітету у вагітних із урогенітальними інфекціями в анамнезі.

Матеріали та методи. Було обстежено 100 пацієток, яких розподілено на групи: I група (основна) – 50 вагітних із урогенітальними інфекціями в анамнезі та високим ризиком розвитку плацентарної дисфункції інфекційного генезу; II група (контрольна) – 50 вагітних без акушерської і соматичної патології, які завагітніли самостійно і були розроджені через природні пологові шляхи.

Поглиблене імунологічне обстеження включало: визначення абсолютної ($\times 10^9/\text{л}$) та відносної (%) кількості субпопуляцій лімфоцитів CD3+ (Т-лімфоцити), CD4+ (хелпери-індуктори), CD8+ (супресори-цитотоксики), CD56+ (природні кілери), CD19+ (В-лімфоцити); визначення рівнів IgG, IgM, IgA у сироватці крові та у піхвових виділеннях; вивчення вмісту низки цитокінів (інтерлейкінів (ІЛ)-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, α -ФНП, γ -ІФН) у сироватці крові та піхвовому вмісті.

Результати. Результати проведених досліджень свідчать, що у вагітних із урогенітальними інфекціями в анамнезі, які входять до групи високого інфекційного ризику, зміни показників системного та місцевого імунітету, цитокінового статусу є прогностично значущими. Рівні прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2, α -ФНП та протизапальних цитокінів ІЛ-4, ІЛ-10 та γ -ІФН у сироватці крові і піхвовому вмісті можна використовувати як прогностичні критерії ускладнень ще до виникнення їхніх клінічних проявів, особливостей клінічного перебігу вагітності.

Було виявлено значне переважання відсотковому вмісту CD56+-лімфоцитів, що мають властивості природних кілерів, у вагітних групи інфекційного ризику порівняно з жінками контрольної групи у динаміці гестації (12,3 \pm 1,7%, 15,1 \pm 1,7%, 13,9 \pm 1,73% проти 8,6 \pm 1,4%, 8,1 \pm 1,18%, 7,2 \pm 0,98%; $p < 0,05$). За даними досліджень також виявили достовірне збільшення рівня IgG у вагітних I групи інфекційного ризику порівняно з вагітними контрольної групи ($p < 0,05$).

Заключення. Дослідження показників системного та місцевого імунітету, цитокінового статусу у вагітних із урогенітальними інфекціями в анамнезі розширює можливості вибору раціональної, патогенетично обґрунтованої терапії, що дозволяє знизити частоту розвитку ранньої плацентарної дисфункції інфекційного генезу, внутрішньоутробного інфікування, акушерських та перинатальних ускладнень у цих вагітних.

Ключові слова: урогенітальні інфекції, плацентарна дисфункція інфекційного генезу, внутрішньоутробне інфікування, цитокіновий статус, імунний гомеостаз.

Features of systemic and local immunity in pregnant women with a history of sexually transmitted infections

E.I. Krotik

The objective: to study the features of systemic and local immunity in pregnant women with a history of sexually transmitted infections.

Materials and methods. We examined 100 patients, which were divided into groups: Group I (main) – 50 pregnant women with a history of sexually transmitted infections, with a high risk of placental dysfunction of infectious origin; Group II (control) – 50 pregnant women without obstetric and somatic pathology, who became pregnant spontaneously and had vaginal delivery. In-depth immunological examination included: determination of absolute ($\times 10^9/\text{л}$) and relative (%) number of subpopulations of CD3+ lymphocytes (T-lymphocytes), CD4+ (helpers-inductors), CD8+ (cytotoxic suppressors), CD56+ (natural killers), CD19+ (B-lymphocytes); determination of levels of IgG, IgM, IgA in serum and vaginal secretions; studied the content of a number of cytokines (interleukins – IL-1, IL-2, IL-4, IL-10, TNF- α , INF γ) in serum and vaginal contents.

Results. The results of studies indicate that in pregnant women with a history of sexually transmitted infections (STIs), that formulate a group of high infectious risk, changes in systemic and local immunity, cytokine status are statistically prognostic. Levels of pro-inflammatory cytokines IL-1, IL-2, TNF- α and anti-inflammatory cytokines IL-4, IL-10 and γ IFN in serum and vaginal contents can be used as prognostic criteria for complications before their clinical manifestations and clinical features of pregnancy.

It was also detected that the percentage of CD56+-lymphocytes with properties of natural killers was greater in group of pregnant women with a history of sexually transmitted infections than in the control group dynamically throughout pregnancy (12,3 \pm 1,7%, 15,1 \pm 1,7%, 13,9 \pm 1,73% against 8,6 \pm 1,4%, 8,1 \pm 1,18%, 7,2 \pm 0,98%; $p < 0,05$). Studies also showed a significant increase in IgG levels in pregnant women with a history of sexually transmitted infections compared to the pregnant women in the control group ($p < 0,05$).

Conclusion. The study of systemic and local immunity, cytokine status in pregnant women with a history of sexually transmitted infections expands the possibilities of choice of rational, pathogenetic therapy, thereby reducing the incidence of early placental dysfunction of infectious origin, intrauterine infection, obstetric and perinatal complications in these patients.

Keywords: sexually transmitted infections, placental dysfunction of infectious origin, intrauterine infection, immune homeostasis, cytokine status.

Особенности системного и местного иммунитета у беременных с урогенитальными инфекциями в анамнезе

Е.И. Кротик

Цель исследования: изучение особенностей системного и местного иммунитета у беременных с урогенитальными инфекциями в анамнезе.

Материалы и методы. Было обследовано 100 пациенток, которые распределены на группы: I группа (основная) – 50 беременных с урогенитальными инфекциями в анамнезе, с высоким риском развития плацентарной дисфункции инфекционного генеза; II группа (контрольная) – 50 беременных без акушерской и соматической патологии, которые забеременели самостоятельно и были родоразрешены через естественные родовые пути.

Углубленное иммунологическое обследование включало: определение абсолютного ($\times 10^9/\text{л}$) и относительного (%) количества субпопуляций лимфоцитов CD3+ (Т-лимфоциты), CD4+ (хелперы-индукторы), CD8+ (супрессоры-цитотоксины), CD56+ (естественные киллеры), CD19+ (В-лимфоциты), определение уровней IgG, IgM, IgA в сыворотке крови и во влагалищных выделениях, изучение содержания ряда цитокинов (интерлейкинов (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, α -ФНО, γ -ИНФ) в сыворотке крови и влагалищном содержимом.

Результаты. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что у беременных с урогенитальными инфекциями в анамнезе, которые составляют группу высокого инфекционного риска, изменения показателей системного и местного иммунитета, цитокинового статуса являются прогностически значимыми. Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, α -ФНО и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 и γ -ИНФ в сыворотке крови и влагалищном содержимом можно использовать как прогностические критерии осложнений еще до возникновения их клинических проявлений, особенностей клинического течения беременности.

Было выявлено значительное преобладание процентного содержания CD56+-лимфоцитов, обладающих свойствами естественных киллеров, у беременных группы инфекционного риска по сравнению с женщинами контрольной группы в динамике гестации ($12,3 \pm 1,7\%$, $15,1 \pm 1,7\%$, $13,9 \pm 1,73\%$ против $8,6 \pm 1,4\%$, $8,1 \pm 1,18\%$, $7,2 \pm 0,98\%$; $p < 0,05$). По данным исследований также выявили достоверное увеличение уровня IgG у беременных I группы инфекционного риска по сравнению с беременными контрольной группы ($p < 0,05$).

Заключение. Исследование показателей системного и местного иммунитета, цитокинового статуса у беременных с урогенитальными инфекциями в анамнезе расширяет возможности выбора рациональной, патогенетически обоснованной терапии, что позволяет снизить частоту развития ранней плацентарной дисфункции инфекционного генеза, внутриутробного инфицирования, акушерских и перинатальных осложнений у этих беременных.

Ключевые слова: урогенитальные инфекции, передающиеся половым путем, плацентарная дисфункция инфекционного генеза, внутриутробное инфицирование, иммунный гомеостаз, цитокиновый статус.

Захворюваність населення на різні інфекції зростає із року в рік. Під час вагітності на тлі гестаційної імуносупресії зростає захворюваність на гострі та ризик активізації хронічних інфекцій. При інфікуванні під час вагітності вираженість втрати плода або розвиток плацентарної дисфункції з антенатальною загибеллю плода значно зростає. Ускладнення вагітності на тлі інфекції можуть розвинути внаслідок порушень імунологічної толерантності організму. Наслідком є патологічна для вагітності активація цитотоксичного імунітету. Ця активація і так звана Th1/Th2-парадигма вагітності становлять одну з останніх концепцій, яка пояснює зміни регуляторних механізмів імунної системи при втратах вагітності, плацентарній недостатності та передчасних пологах.

Центральне місце у цій концепції належить цитокинам. Відомо, що Th1-цитокіни призводять до втрати плода, зумовлюють розвиток ендотеліопатії та активацію системи комплементу, а дефіцит Th2-цитокінів призводить до порушень розвитку плаценти та антенатальної загибелі плода. Інфекції можуть бути причиною активації цитотоксичного імунітету та Th1/Th2-шифту імунної системи. Наступним

фактором розвитку плацентарної недостатності при інфікуванні є активація системи комплементу, яка є основою нової запальної теорії розвитку ендотеліопатії. Саме з цим механізмом розвитку ендотеліопатії пов'язують втрати плода та розвиток тяжкої плацентарної недостатності при інфекційних захворюваннях. Хронічні інфекції, які постійно наявні в організмі, зумовлюють активацію ендотелію протягом тривалого часу [1, 2, 3, 4, 5].

Отже, вивчення маркерів ендотеліопатії у вагітних із урогенітальними інфекціями в анамнезі, що становлять групу високого інфекційного ризику, є актуальним завданням сучасного акушерства. Дослідження патогенезу плацентарної дисфункції при інфікуванні необхідно для вибору правильної тактики ведення вагітності, профілактики її ускладнень шляхом впливу на патогенетичні механізми дії інфекційних агентів. Доступна більшість антибактеріальних, протівірусних та імунних препаратів під час вагітності не може бути застосована. Тому спостереження таких вагітних може бути спрямоване на профілактику розвитку ендотеліопатії, тобто на зниження частоти розвитку плацентарної недостатності [1, 2, 6].

Незважаючи на інтенсивні дослідження патогенезу плацентарної дисфункції, імунні порушення при цій патології залишаються недостатньо вивченими. У літературі відсутні дані про діагностичну значущість імунологічних маркерів, які могли бути предикторами розвитку цієї патології. Проведені дослідження були спрямовані на вивчення особливостей імунного гомеостазу у вагітних із групи високого інфекційного ризику щодо розвитку ранньої плацентарної дисфункції інфекційного генезу та внутрішньоутробного інфікування.

Мета дослідження: вивчення особливостей системного та місцевого імунітету у вагітних із уrogenітальними інфекціями в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставлених мети і завдань було обстежено 100 пацієнток, які розподілені на групи:

I група (основна) – 50 вагітних із уrogenітальними інфекціями в анамнезі та високим ризиком розвитку плацентарної дисфункції інфекційного генезу,

II група (контрольна) – 50 вагітних без акушерської і соматичної патології, які завагітніли самостійно і були розроджені через природні пологові шляхи.

До основних факторів ризику розвитку плацентарної дисфункції інфекційного генезу, ще до вагітності, були віднесені фактори відповідно до останніх рекомендацій літератури [4, 6, 8]. Критерієм вступлення пацієнток у дослідження була наявність високого інфекційного індексу (часті інфекційні хвороби у дитинстві, наявність уrogenітальної інфекції, хронічні запальні процеси нирок і репродуктивної системи, репродуктивні втрати в анамнезі інфекційного генезу).

Поглиблене імунологічне обстеження включало визначення абсолютної ($\times 10^9/\text{л}$) та відносної (%) кількості субпопуляцій лімфоцитів CD3+ (Т-лімфоцити), CD4+ (хелпери-індуктори), CD8+ (супресори-цитотоксичні), CD56+ (природні кілери), CD19+ (В-лімфоцити), що встановлювали шляхом зафарбовування клітин в імуофлюоресцентному тесті з використанням комерційного набору моноклональних антитіл до мембранних кластерів диференціювання лімфоцитів фірми «Becton Dickinson» (США) згідно з доданою інструкцією. У вагітних контрольної групи кров отримували аналогічним чином в умовах поліклінічного відділення, тричі, у відповідні терміни вагітності.

Визначення рівнів імуноглобулінів – IgG, IgM, IgA у сироватці крові як показника функціональної активності В-ланки імунітету проводили за методом простої радіальної імунодифузії у гелі за С. Mancini et al. (1968). Вивчення вмісту IgA, IgG, IgM у піхвових виділеннях проводили за допомогою комерційних наборів фірми «ABBOTT».

Для більш глибокого розуміння міжклітинної кооперації у процесі формування хронічного інфекційного процесу вивчали вміст низки цитокінів (інтерлейкінів (ІЛ)-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, α -ФНП, γ -ІНФ) у сироватці крові та піхвовому вмісті. Титри цитокінів визначали методом імуоферментного аналізу на аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (США) за допомогою наборів реа-

гентів «ProCon IL-1/3» (ООО «Протеиновый контур», Росія), «Accucyte Human IL-8» (Cytimmune Sciences Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Еволюційно-приспосувальні механізми, що дозволяють жінці виношувати алогенний плід, реалізуються шляхом встановлення і підтримання складних взаємостосунків між імунною системою матері, плодом та плацентою на рівні клітинних і гуморальних факторів, до яких належать різного роду антитіла, медіатори міжклітинної взаємодії, білки та гормони. Незважаючи на численні спроби, реальних доказів генералізованого імунодефіциту під час фізіологічної вагітності отримано не було. Показники клітинного і гуморального імунітету у вагітних з фізіологічним перебігом гестації в цілому не відрізняються від норми. Плід попереджує можливу імунну атаку з боку матері шляхом редукції власної імуногенності на тлі імуномодульовальної та імунопротекторної дії плацентарного бар'єра. У свою чергу, супресія та модуляція ефекторних ланок материнської імунної активності, які відіграють певну роль у підтриманні нормального перебігу гестації, відбувається зазвичай також на децидуально-трофобластичному рівні [9].

З метою всебічного оцінювання функціонального стану фетоплацентарного комплексу та його адаптаційних резервів у вагітних досліджуваних груп разом із загальноклінічними методами проводили поглиблене імунологічне обстеження у динаміці гестації.

У вагітних групи високого інфекційного ризику (I група) під час аналізу показників клітинної ланки імунної системи, порівняно з вагітними контрольної групи (II група), не виявлено суттєвих розбіжностей стосовно загальної кількості лейкоцитів та лімфоцитів у периферійній крові у динаміці гестації.

Так, у I триместрі у I групі середня кількість лейкоцитів становила $6,9 \times 10^9/\text{л}$, а в групі контролю – $7,2 \times 10^9/\text{л}$, у II триместрі – $6,6 \times 10^9/\text{л}$ та $6,8 \times 10^9/\text{л}$, в III триместрі – $6,8 \times 10^9/\text{л}$ та $7,1 \times 10^9/\text{л}$ відповідно. Абсолютні показники кількості лімфоцитів по групах відповідно становили: I триместр – $2,4 \times 10^9/\text{л}$ та $2,6 \times 10^9/\text{л}$, II триместр – $2,2 \times 10^9/\text{л}$ та $2,5 \times 10^9/\text{л}$, III триместр – $2,1 \times 10^9/\text{л}$ та $2,4 \times 10^9/\text{л}$. Дещо нижчі показники лейкоцитарної та лімфоцитарної кількості протягом гестації у I групі жінок були недостовірними ($p > 0,05$).

Рівні Т-лімфоцитів (CD3+) у I триместрі вагітності становили: у I групі – $61,6 \pm 1,98\%$ проти $71,2 \pm 2,12\%$ у II групі; у II триместрі – $58,4 \pm 3,76\%$ проти $69,4 \pm 1,8\%$; у III триместрі – $52,6 \pm 2,83\%$ проти $62,4 \pm 1,7\%$ відповідно і були достовірно нижчими в основній групі порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Показники абсолютної кількості вмісту субпопуляцій CD3+: Т-хелперів (CD4+) та Т-супресорів (CD8+), які вважаються головними регуляторами імунної системи, між досліджуваними групами майже не відрізнялися. Виявлені розбіжності у відсотковому вмісті CD4+ та CD8+ лімфоцитів були вірогідними ($p < 0,05$).

Так, у I та II триместрах вагітності в обстежуваних групах спостерігалась тенденція до зниження вмісту як

CD4+ (51,8±2,5% і 48,9±1,6; 58,4±2,3% і 55,6±2,6% відповідно), так і CD8+ (24,6±2,4% і 21,2±1,2%; 31,3±2,5% і 30,9±2,7% відповідно). Причому вміст останніх знижувався значно більше, що призводило до зростання імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+) у I групі порівняно з II групою (2,1 і 2,3, 1,9 і 1,8 відповідно). У III триместрі вагітності зниження вмісту CD4+ та CD8+ (45,5±1,8% і 47,9±1,4%; 20,7±1,1% і 29,9±2,8% відповідно) у I групі порівняно з II групою було достовірне і призводило до зростання співвідношення CD4+/CD8+ ($p<0,05$).

Отже, зниження вмісту CD8+ призводить до перевантаження стимулювального впливу CD4+, у тому числі і на В-лімфоцитів (CD19+), які продукують аутоантитіла. Щодо рівнів CD19+, то протягом гестації було виявлено збільшення їхньої відносної кількості у I групі (13,6±0,98%, 16,4±2,03% і 21,1±2,01%) по відношенню до даних, отриманих у II групі (9,1±1,3%, 14,6±1,56% і 17,7±1,38%). Особливої уваги заслуговувало значне переважання відсоткового вмісту CD56+ лімфоцитів, що володіють властивостями природних кілерів, у вагітних групи інфекційного ризику порівняно з жінками контрольної групи у динаміці гестації (12,3±1,7%, 15,1±1,7%, 13,9±1,73% проти 8,6±1,4%, 8,1±1,18%, 7,2±0,98%; $p<0,05$).

Отже, як засвідчив аналіз отриманих даних, у вагітних I групи інфекційного ризику спостерігається імунний дисбаланс вже на початку гестації: при загальному незначному зниженні відсоткового вмісту CD3+ клітин та їхніх субпопуляцій CD4+ і CD8+ щодо контрольної групи виявляється вірогідне збільшення імунорегуляторного коефіцієнта. Це свідчить про більшу інтенсивність імунної відповіді, схильність до підвищеного продукування антитіл та є сприятливим фоном для розвитку аутоімунних реакцій. В основній групі спостерігалось також значне переважання кількості CD19+ у периферійному кровообігу, які при певних умовах здатні перетворюватись на плазматичні клітини з подальшим синтезом широкого кола специфічних та поліпотентних антитіл проти мікробних та вірусних антигенів.

Такі зміни можуть впливати на антигенрепрезентувальні клітини трофобласта і стан локального імунного балансу у формувальному фетоплацентарному комплексі [9, 10]. Гіперергічна імунна відповідь у період ранньої плацентації, у свою чергу, призводить до морфологічних порушень плацентарного бар'єра, який виявляється неспроможним підтримувати зростаючі метаболічні потреби плода і виконувати функцію збереження гомеостазу та охорони фетоплацентарного комплексу у динаміці гестації. Усе це призводить до зриву адаптаційних можливостей системи мати-плацента-плід та раннього формування первинної плацентарної недостатності у вагітних групи високого інфекційного ризику [5, 7, 11].

Для оцінювання гуморальної ланки імунної системи жінок досліджуваних груп вивчали вміст основних класів імуноглобулінів (Ig), загальну гемолітичну активність класичного шляху активації комплементу. Відомо, що імуноглобуліни утворюються імуноцитами у процесі кооперації імунокомпетентних клітин

внаслідок антигенного подразнення і відіграють роль головних ефекторів гуморальної імунної відповіді [9]. Завдяки зв'язуванню не тільки прониклих зовні чужерідних антигенів, але і реагуванню зі зміненими речовинами і клітинами власного походження, імуноглобуліни виконують важливу захисну функцію та, разом з клітинними ефекторними ланками, гарантують цілісність та індивідуальність організму.

Імуноглобуліни, які виконують функції специфічних антитіл, істотних якісних змін під час фізіологічної гестації не мають, але коливання їхнього кількісного вмісту у крові матері набуває важливого практичного значення з огляду на перебіг і можливі наслідки вагітності, пологів, а також стан плода та новонародженого. При ускладненому перебігу гестації відбуваються значні зміни вмісту основних класів імуноглобулінів, особливо у III триместрі. Критеріями імунних порушень вважають відхилення досліджуваних показників від нормативних величин на 30% та більше у бік їхнього збільшення або зменшення [9].

Як продемонстрували результати проведених досліджень, під час вагітності середні значення концентрацій імуноглобулінів знаходяться у межах досить широкого діапазону коливань. Наведені дані виявили достовірне збільшення вмісту IgG у вагітних I групи інфекційного ризику порівняно з вагітними контрольної групи ($p<0,05$).

Ймовірно, це може свідчити про переважання антигенної стимуляції здебільшого інфекційної етіології, що співпадає з результатами попереднього аналізу, який виявив високі показники інфекційно-запальних ускладнень (гестаційний пієлонефрит, вагініт, гострі респіраторні захворювання, а також загострення існуючих хронічних захворювань), отриманих при обстеженні жінок. В основній групі підвищені титри IgG спостерігались у вагітних на тлі деякого зменшення вмісту IgA. Підвищення вмісту окремих класів імуноглобулінів при зменшенні вмісту інших можна характеризувати як дизімуноглобулінемію. До цього слід додати, що у процесі гестації, особливо наприкінці III триместра, відбувається зростання цього дисбалансу.

Інфекція супроводжується різноплановими порушеннями у системі місцевого імунітету, що проявляється зменшенням концентрації IgA і збільшенням IgG, IgM. Очевидно, що розвиток вагінально-шийкової інфекції відбувається на фоні пригнічення локального протимікробного захисту, що в основному зумовлено малою кількістю антитіл класу A, залежить від порушення їхнього синтезу внаслідок змін, що відбуваються, передусім в ендокринній системі на тлі прогресуючої вагітності.

Ймовірно, у жінок I групи на тлі істотного напруження компенсаторно-захисних реакцій організму, пов'язаного з дією такого фізіологічного стресорного фактора, як вагітність, відбувається десинхронізація регуляторних механізмів збереження імунного гомеостазу. Довготривалий вплив інфекційного агента відіграє при цьому роль додаткового, екзогенного стосовно фетоплацентарного комплексу, пошкоджувального фактора. Це призводить до виснаження та/або зриву адаптаційної спроможності не тільки материнського

Рівень цитокінів до лікування, М±m

Показник, пг/мл		I група, n=50	Контрольна група, n=50
Кров	α-ФНП	45,19±11,6*	0,61±0,05
	γ-ІФН	6,33±0,03*	52,9±12,4
	ІЛ-1	58,99±2,76**	21,64±2,93
	ІЛ-4	98,7±14,9*	139,6±25,2
Цервікальний слиз	α-ФНП	34,19±9,77*	0,65±0,06
	γ-ІФН	2,34±0,2*	11,9±1,97
	ІЛ-1	122,748,4±4,3**	48,4±2,2
	ІЛ-4	2,9±0,2*	18,6±4,9

Примітки: * – різниця достовірна щодо контрольної групи (p<0,05); ** – p<0,01.

організму, але й плода, одним з проявів чого є формування синдрому дизимуноглобулінемії.

Однією з найважливіших захисних систем організму, які стосуються неспецифічних гуморальних факторів резистентності, вважається система комплементу. Вона є безпосереднім учасником взаємодії антигену з антитілом і, у разі активації, здатна самостійно забезпечувати цитотоксичні реакції та брати участь у комплементзалежних автоімунних розладах. Система комплементу – це комплекс білків сироватки крові, здатних до самоорганізації під час опосередкування реакцій гуморального імунітету та фагоцитозу. При фізіологічному перебігу вагітності на поверхні трофобласта виявляються моноклональні антитіла до мембранних комплемент-регуляторних протеїнів, що перешкоджає адсорбції і активації комплементу та захищає трофобласт від комплементзалежних цитотоксичних реакцій [9, 12, 13]. Для механізму класичного шляху активації комплементу необхідно утворення достатньої кількості специфічних імуноглобулінів (IgG або IgM) та імунних комплексів.

Ураховуючи отримані результати, були виявлені функціональні порушення клітинної та гуморальної ланок імунної системи у вагітних групи високого інфекційного ризику. У зв'язку з цим доцільним було визначення у динаміці гестації показників активності комплементу.

Згідно з отриманими даними, у I триместрі гестації гемолітична активність класичного шляху активації комплементу (CH₅₀) у вагітних I групи становила 117±5,8 у.о. проти 69±6,2 у.о. у II групі і майже у півтора рази перевищувала цей показник. Вірогідна активація системи комплементу у вагітних I групи, порівняно з вагітними контрольної групи (p<0,05), у період формування фетоплацентарного комплексу посилювала гіперсенсibiliзацію, що відіграє додаткову пошкоджувальну роль у розвитку плацентарної тканини. У II триместрі гестації рівень CH₅₀ у I групі становив 93±6,3 у.о. та був достовірно нижчий (p<0,05), ніж у II групі (101±7,2 у.о.). Наприкінці вагітності цей показник становив в основній групі 123±6,7 у.о. проти 139±6,8 у.о. у контрольній групі і не мав вірогідних розбіжностей (p>0,05).

Підвищення показників гемолітичної активності комплементу протягом I триместра гестації у вагітних I групи відображало напруження ефекторної ланки імунної системи і у II триместрі змінювалось суттєвим зниженням рівня CH₅₀. На нашу думку, це можна пояснити

ти підвищенням локального споживання компонентів комплементу під час прозапальних та гіперкоагуляційних реакцій у мікроциркуляторному руслі плаценти за її неспроможності нейтралізувати існуючу гіперкомплементемію у периферійному кровообігу. Поступове підвищення рівня CH₅₀ під час вагітності у жінок контрольної групи забезпечувало повноцінну плацентацію і неспецифічний захист організму вагітної та плода від пошкодження чужерідними антигенами, що набувало особливої актуальності в умовах помірної імуносупресії, необхідної для сприятливого перебігу гестації.

Запаленням є складний імунопатологічний процес, в реалізації якого задіяна значна кількість клітин імунної системи. Зв'язок між лімфоцитами, фагоцитами, макрофагами та іншими клітинами організму забезпечують цитокіни [5, 7, 9, 14].

Під час вивчення механізмів ускладнень вагітності найбільший інтерес викликають дослідження функціонального стану клітин моноцитарно-макрофагальної системи (шляхом визначення рівня прозапальних та протизапальних цитокінів).

Аналіз показників цитокінової мережі у сироватці крові вагітних продемонстрував (таблиця), що напередодні розродження спостерігалися достовірне збільшення у I групі вмісту у сироватці крові ІЛ-1 (58,99±2,76* пг/мл проти 21,64±2,93 пг/мл), ІЛ-2 (85,32±4,17* пг/мл проти 61,2±6,94 пг/мл (p<0,05) і α-ФНП (15,48±2,2* пг/мл проти 9,84±1,21 пг/мл) (p<0,05) при одночасному зниженні рівнів ІЛ-4 (5,14±0,32* пг/мл проти 13,56±0,87 пг/мл), γ-ІФН (0,12±0,01 пг/мл проти 0,24±0,03 пг/мл) (p<0,01) та ІЛ-10 (7,89±1,85* пг/мл проти 10,89±1,44 пг/мл) (p<0,05) порівняно з групою контролю.

Виразений дисбаланс вмісту цитокінів у сироватці крові напередодні розродження також характеризує високий ступінь інфекційного ризику. У піхвовому вмісті в 37–40 тиж вагітності спостерігаються достовірні відмінності з боку всіх показників цитокінового статусу, але особливо слід виділити виражене збільшення вмісту ІЛ-1 (p<0,001) – одного з основних маркерів розвитку інфекційного процесу.

Отже, як переконливо свідчать результати проведених імунологічних досліджень, пацієнтки I групи становлять групу високого ризику щодо розвитку інфекційних ускладнень під час вагітності, що наочно підтверджується результатами отриманих клінічних результатів – значний рівень акушерських і перинатальних ускладнень.

На нашу думку, підвищена концентрація прозапальних цитокінів визначає порушення коагуляційного гемостазу у ратково-плацентарному басейні, що і призводить до розвитку ранньої плацентарної дисфункції інфекційного генезу та внутрішньоутробного інфікування серед вагітних основної (I) групи із урогенітальними інфекціями в анамнезі.

ВИСНОВКИ

Отже, особливості імунного гомеостазу у вагітних із урогенітальними інфекціями в анамнезі характеризуються дисфункцією імунної відповіді. Це проявляється депресією Т-хелперів, Т-кілерів, активних Т-лімфоцитів, зниженням рівнів ІЛ-4, ІЛ-10, γ -ІФН, ІgА при збіль-

шенні показників ІgG, комплементу, вмісту ІЛ-1, ІЛ-2, α -ФНП та показників Т-супресорів, загальних і активних В-лімфоцитів та дисбалансом цитокінового профілю у півховому вмісті зі збільшенням рівнів α -ФНП, ІЛ-2, ІgG на тлі дефіциту γ -ІФН, ІЛ-10, ІЛ-4.

Зміни показників цитокінового статусу у вагітних I групи є прогностично значущими. Рівні прозапальних цитокінів ІЛ-2, ІЛ-8, протизапальних цитокінів ІЛ-4, ІЛ-10 та γ -ІФН у сироватці крові і півховому вмісті можна використовувати як прогностичні критерії ускладнень ще до виникнення їхніх клінічних проявів, особливостей клінічного перебігу вагітності. Дослідження цих показників розширює можливості вибору раціональної, патогенетично обґрунтованої терапії.

Відомості про автора

Кротик Олена Ігорівна – Кафедра акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (067) 804-33-11. *E-mail: krotik.elena@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1677-6634

Information about the author

Krotik Olena Ihorivna – Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04112, Kyiv, 9 Dorohozhytska St.; tel.: (067) 804-33-11. *E-mail: krotik.elena@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1677-6634

Информация об авторе

Кротик Елена Игоревна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л.Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 804-33-11. *E-mail: krotik.elena@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1677-6634

ПОСИЛАННЯ

1. Ailamazian EK. Placental insufficiency: teaching aid. SPb: 2007. 30 p.
2. Ivanova LA, Titkova EV, Rukhliada NN. Markers of chronic placental insufficiency. *Obstetrics and gynecology of St. Petersburg.* 2017; (3):22-5.
3. Makatsaryia AD, Bytsadze VO, Khyzroeva DKh & Khamany NM. Placental insufficiency in complicated pregnancy and the possibility of using dipyridamole. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2016; 10(4): 72-82.
4. Bakhareva YV. The role of the mechanisms of innate immunity in the implementation of intrauterine infection during pregnancy with a high infectious risk. [Abstract] Moscow: Ros. state honey. un-t of the Federal Agency for Healthcare and Social. development. 2009. 50 p.
5. Zainalova SA, Synchykhyn SP, Stepanian LV. Placental insufficiency – questions of etiopathogenesis, diagnosis, clinical picture and therapy. *Astrakhan Medical Journal.* 2014; 9(2): 15-23.
6. Shulzhenko AE, Shchubelko RV, Zuiikova YN. Recurrent mixed infections of the urogenital tract in women: a strategy for correcting mucosal immunity. *Consilium Medicum.* 2016; 18(6). 87-93.
7. Unanian AL, Arakelov SE, Polonskaia LS, Huryev TD, Ylycheva TS, Baburny DV, Kossovych YuM. Placental insufficiency: features of etiopathogenesis, therapy and prevention. *Consilium medicum.* 2015; 17(6): 37-40.
8. Pluzhnykova TA, Mykhynna EA, Davydova NY, Shohyradze LD.. Experience of using immunoglobulin for intravenous administration in pregnant women with miscarriage and chronic endometritis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2018; 67(5): 21-31.
9. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Kim JS. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4 Suppl):53-69.
10. Uenaka M, Morizane M, Tanimura K, et al. Histopathological analysis of placentas with congenital cytomegalovirus infection. *Placenta.* 2019;75:62-7.
11. Makarenko MV, Hovseev DA, Popovskiy AS. The role of urogenital infection in the pregravid preparation of women of fertile age. *Woman's health.* 2015; 1 (97):118-21.
12. Yhnatko YV, Kardanova MA, Tolkach YuY, Fediunyna Y. Decompensated placental insufficiency and critical condition of the fetus. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology.* 2015;14(5):36-46.
13. Borovykov YO, Kutsenko YY, Rubynyna ER. Experience in the clinical management of mixed infections of the urogenital tract in women. *Breast cancer. Mother and child.* 2018; 1(1):26-32.
14. Lypatov YS, Tezykov YuV, Lyneva OY, Tiutiunyyk VL, Kan NE, Martynova NV, Dobrodytskaia AD. et al. Pathogenetic mechanisms of the formation of placental insufficiency and preeclampsia. *obstetrics and gynecology.* 2017; (9):64-71.

Статья надійшла до редакції 30.04.2021

Перебіг вагітності і розродження у жінок з рубцем на матці після міомектомії із застосуванням ендоскопічних технологій

М.Л. Кузьоменська, С.Л. Чирва

Медичний інститут Сумського державного університету МОН України

Мета дослідження: вивчення особливостей відновлення репродуктивної функції, перебігу вагітності і розродження у жінок з рубцем на матці після міомектомії із застосуванням ендоскопічних технологій.

Матеріали та методи. Дослідження проводили у три етапи. На першому етапі проаналізовано перебіг післяопераційного періоду після міомектомії у 180 жінок репродуктивного віку, з яких 80 хворим (1-а група) виконано лапаротомічну міомектомію з ушиванням ложа міоми дворядними синтетичними швами; 50 пацієнткам (2-а група) – лапароскопічну міомектомію із ушиванням ложа дворядними синтетичними швами і 50 жінкам (3-я група) – лапароскопічну міомектомію з біполярною коагуляцією ложа. На другому етапі, через 6 міс після хірургічного лікування, всі пацієнтки були обстежені для виключення ознак неповноцінності рубця міометрія і прогнозування можливості ведення пологів природними шляхами. Діагностичний комплекс включав ультразвукове дослідження (УЗД), гістероскопію і гістеросальпінгографію. Протягом третього етапу проаналізовано перебіг вагітності та спосіб розродження у 115 (63,8%) жінок зі 180, у яких бажана вагітність настала в інтервалі від 6 міс до 5 років.

Результати. Аналіз післяопераційного періоду засвідчив, що застосування електрокоагуляції погіршує його перебіг. Так, у 12% пацієнток 3-ї групи протягом 6 днів зберігався субфебрилітет, що більше у 3,2 разу, ніж у 1-й, та у 3 рази, ніж у 2-й групах. Достовірно вищими у 3-й групі також були показники ШОЕ і лейкоцитарного індексу. На фоні збільшення кількості лейкоцитів у пацієнток 3-ї групи також відзначено несприятливе формування рубця, що проявлялося у формі більшої відносної площі судинного компонента.

На межі міометрія і рубця після міомектомії лейкоцитарні інфільтрати було знайдено у 18,2% пацієнток 1-ї групи та у 30,7% – 2-ї групи, а після коагуляції ложа – у 100%. Тому пологи природними шляхами доцільно планувати у пацієнток після міомектомії з ушиванням стінки матки незалежно від оперативного доступу. Проте відзначено деякі переваги лапароскопічного доступу з коагуляцією ложа – найменша тривалість операції та менший обсяг інтраопераційної крововтрати.

Після прегравідарного проведення комплексу діагностичних маніпуляцій у 47 вагітних зі 115 виявлені ознаки неповноцінності рубця на матці після міомектомії, що стало показанням до проведення планового кесарева розтину (КР). Але частота виявлення неповноцінного рубця була різною у кожній групі: у 1-й і 2-й групах плановий КР виконано кожній четвертій жінці, у 3-й групі – вже кожній другій. Ці дані свідчать про несприятливий вплив лапароскопічної коагуляції ложа міоми на заживання рубця міометрія.

У структурі показань до екстреного КР у всіх порівняльних групах превалювання аномалії пологової діяльності. Причому у 3-й групі цей факт повністю був пов'язаний із загрозою розриву матки і «розповзання» рубця, у той час як у роділь 1-й і 2-й груп – майже у 2 рази рідше.

У 35 пацієнток з рубцем на матці після міомектомії відбулися самовільні термінові пологи живими доношеними дітьми без асфіксії, з них – у 18 роділь 1-ї групи та у 15 – 2-ї групи, і тільки 2 жінки з 3-ї групи народили *per vias naturalis*.

Заключення. Спосіб проведення міомектомії не впливає у майбутньому на настання і перебіг вагітності, але має значення для спроможності самовільних пологів. У жінок, які не виконали репродуктивної програми, необхідно ушивати стінки матки при міомектомії незалежно від доступу.

Електрокоагуляція ложа після видалення міоми зумовлює підвищення частоти загрозового розриву матки у 2 рази. Вирішальну роль у веденні пологів з рубцем міометрія відіграє не товщина нижнього сегмента, а наявність клінічних проявів його неспроможності (локальна болісність нижнього сегмента матки, кров'янисті виділення зі статевих шляхів, гіпоксія плода).

Ключові слова: міома матки, міомектомія, ушивання ложа, електрокоагуляція, вагітність, рубець на матці.

The course of pregnancy and childbirth in women with a scar on the uterus after myomectomy using endoscopic technologies

M.L. Kuzomenska, S.L. Chyrva

The objective: to study the features of the restoration of reproductive function, the course of pregnancy and childbirth in women with a scar on the uterus after myomectomy using endoscopic technologies.

Materials and methods. The study was conducted in three stages. At the first stage, the course of the postoperative period after myomectomy in 180 women of reproductive age was analyzed, of which 80 patients (1 group) underwent laparotomy myomectomy with suturing of the bed with two-row synthetic sutures; 50 patients (2 group) – laparoscopic myomectomy with suturing of the bed with two-row synthetic sutures and 50 women (3 group) – laparoscopic myomectomy with bipolar coagulation of the bed.

In the second stage, 6 months after surgery, all patients were examined to rule out signs of inferiority of the myometrial scar and predict the possibility of natural childbirth. The diagnostic complex included ultrasound (US), hysteroscopy and hysterosalpingography. During the third stage, the course of pregnancy and the method of delivery in 115 (63,8%) women out of 180 in whom the desired pregnancy occurred in the range from 6 months to 5 years were analyzed.

Results. Analysis of the postoperative period showed that the use of electrocoagulation worsens its course. So, in 12% of patients in group 3, subfebrile condition persisted for 6 days, which is 3.2 times more than in 1, and 3 times more than in 2 groups. ESR and

leukocyte index were also significantly higher in 3 group. Against the background of an increase in leukocytes in patients of 3 group, unfavorable scar formation was also observed, which manifested itself in the form of a larger relative area of the vascular component. At the border of the myometrium and scar after myomectomy, leukocyte infiltrates were found in 18,2% of patients in 1 group and in 30,7% in 2 group, and after coagulation of the bed – in 100%. Therefore, it is advisable to plan natural childbirth in patients after myomectomy with suturing of the uterine wall, regardless of surgical access. However, there are some advantages of laparoscopic access with coagulation of the bed – the shortest duration of the operation and less intraoperative blood loss.

After pre-pregnancy complex of diagnostic manipulations in 47 pregnant women out of 115 revealed signs of inferiority of the scar on the uterus after myomectomy, which was an indication for routine caesarean section (CS). But the frequency of detection of a defective scar was different in each group: in 1 groups and 2, the planned CS was performed for every fourth woman, in 3 group - for every second. These data indicate an adverse effect of laparoscopic coagulation of the fibroid bed on the healing of the myometrial scar.

In the structure of indications for emergency CS in all comparative groups prevailed anomalies of labor, and in 3 group this fact was entirely associated with the threat of uterine rupture and scarring, while in parturients 1 and 2 groups - almost 2 times less often.

In 35 patients with a scar on the uterus after myomectomy there were spontaneous preterm births by live full-term infants without asphyxia, of which 18 gave birth to group 1, 15 – 2 group, and only 2 women from 3 group gave birth per vias naturalis.

Conclusions. The method of carrying out myomectomy does not affect the onset and course of pregnancy in the future, but it does matter on the ability of independent childbirth. In women who have not completed the reproductive program, it is necessary to suture the walls of the uterus during myomectomy, regardless of access.

Electrocoagulation of the bed after removal of fibroids contributes to an increase in the frequency of threatening uterine rupture by 2 times. The decisive role in the management of childbirth with a myometrial scar is played not by the thickness of the lower segment, but by the presence of clinical manifestations of its failure (local soreness of the lower segment of the uterus, spotting from the genital tract, fetal hypoxia).

Keywords: uterine fibroids, myomectomy, suturing of the bed, electrocoagulation, pregnancy, scar on the uterus.

Течение беременности и родов у женщин с рубцом на матке после миомэктомии с использованием эндоскопических технологий М.Л. Кузёменская, С.Л. Чирва

Цель исследования: изучение особенностей восстановления репродуктивной функции, течения беременности и родов у женщин с рубцом на матке после миомэктомии с использованием эндоскопических технологий.

Материалы и методы. Исследование проводили в три этапа. На первом этапе проанализировано течение послеоперационного периода после миомэктомии у 180 женщин репродуктивного возраста, из которых: 80 больным (1-я группа) выполнена лапаротомическая миомэктомия с ушиванием ложа миомы двухрядными синтетическими швами; 50 пациенткам (2-я группа) – лапароскопическая миомэктомия с ушиванием ложа двухрядными синтетическими швами и 50 женщинам (3-я группа) – лапароскопическая миомэктомия с биполярной коагуляцией ложа.

На втором этапе, через 6 мес после хирургического лечения, все пациентки обследованы для исключения признаков неполноценности рубца миометрия и прогнозирования возможности ведения родов естественными путями. Диагностический комплекс включал ультразвуковое исследование (УЗИ), гистероскопию и гистеросальпингографию. На третьем этапе проанализированы течение беременности и способ родоразрешения у 115 (63,8%) женщин из 180, у которых желанная беременность наступила в интервале от 6 мес до 5 лет.

Результаты. Анализ послеоперационного периода показал, что применение электрокоагуляции ухудшает его течение. Так, у 12% пациенток 3-й группы в течение 6 сут сохранялся субфебрилитет, что больше в 3,2 раза, чем в 1-й, и в 3 раза, чем во 2-й группах. Достоверно выше в 3-й группе также были показатели СОЭ и лейкоцитарного индекса. На фоне увеличения количества лейкоцитов у пациенток 3-й группы также отмечено неблагоприятное формирования рубца, что проявлялось в форме большей относительной площади сосудистого компонента.

На границе миометрия и рубца после миомэктомии лейкоцитарные инфильтраты найдены у 18,2% пациенток 1-й группы и у 30,7% – 2-й группы, а после коагуляции ложа – у 100%. Поэтому роды естественными путями целесообразно планировать у пациенток после миомэктомии с ушиванием стенки матки независимо от оперативного доступа. Однако отмечены некоторые преимущества лапароскопического доступа с коагуляцией ложа – наименьшая продолжительность операции и меньший объем интраоперационной кровопотери.

После прегравидарного проведения комплекса диагностических манипуляций у 47 беременных из 115 обнаружены признаки неполноценности рубца на матке после миомэктомии, что стало показанием для проведения планового кесарева сечения (КС). Но частота выявления неполноценности рубца была разной в каждой группе: в 1-й и 2-й группах плановое КС выполнено каждой четвертой женщине, в 3-й группе – уже каждой второй. Эти данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии лапароскопической коагуляции ложа миомы на заживления рубца миометрия.

В структуре показаний к экстренному КС во всех сравниваемых группах преобладали аномалии родовой деятельности. Причем в 3-й группе этот факт полностью был связан с угрозой разрыва матки и «расползанием» рубца, в то время как у рожениц 1-й и 2-й групп – почти в 2 раза реже.

У 35 пациенток с рубцом на матке после миомэктомии произошли самопроизвольные срочные роды живыми доношенными детьми без асфиксии, из них – у 18 рожениц 1-й группы, у 15 – 2-й группы, и только 2 женщины из 3-й группы родили per vias naturalis.

Заключение. Способ проведения миомэктомии не влияет в будущем на наступление и течение беременности, но имеет значение для способности самостоятельных родов. У женщин, не выполнивших репродуктивной программы, необходимо ушивать стенки матки при миомэктомии независимо от доступа.

Электрокоагуляция ложа после удаления миомы способствует повышению частоты угрожающего разрыва матки в 2 раза. Решающую роль при ведении родов с рубцом миометрия играет не толщина нижнего сегмента, а наличие клинических проявлений его несостоятельности (локальная болезненность нижнего сегмента матки, кровянистые выделения из половых путей, гипоксия плода).

Ключевые слова: миома матки, миомэктомия, ушивание ложа, электрокоагуляция, беременность, рубец на матке.

Міома матки (ММ) – це гормонозалежна доброякісна пухлина міометрія, поява і прогресуючий ріст якої є результатом цілого комплексу порушень в організмі жінки: нейрогуморальних, генетичних, запальних та інших, які пригнічують репродуктивну функцію та погіршують перебіг захворювання [1]. Захворюваність на ММ – важлива проблема у сучасній гінекології, над вирішенням якої працює багато дослідників. Адже наявність цієї патології негативно впливає на перебіг вагітності та пологів [2]. Останніми роками проблема поєднання ММ та вагітності набула особливої актуальності, що зумовлено підвищенням частоти даної патології з 0,5–6% до 20% [3].

Особливу настороженість викликає ріст частоти даної патології серед жінок раннього репродуктивного віку, що призводить до порушення їхньої репродуктивної функції. 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 ММ, особливо після міомектомії, набуває вже соціальної значущості [5].

Проблема стратегії і тактики ведення вагітності у жінок з ММ охоплює низку питань, пов'язаних з різноманітними аспектами консервативно-пластичної хірургії в акушерстві, оцінюванням функціонального стану фетоплацентарного комплексу, методів розродження [6]. Наявність рубця на матці після міомектомії у вагітних визначає для акушерів нові проблеми, що залишилися після операції, та необхідність контролю за станом рубця [7, 8].

Незважаючи на постійну увагу до проблеми ведення вагітності у жінок з ММ після реконструктивних операцій, залишається низка запитань, що потребують доповнення та уточнення. Зокрема, результати перебігу вагітності та пологів залежно від методики проведення реконструктивних операцій, формування повноцінного рубця на матці та критерії оцінювання спроможності рубця. Закономірно постає питання і про оптимальний метод розродження у даної групи вагітних.

Аналіз сучасних інформаційних даних доводить, що за останні десятиліття накопичений певний багаж знань щодо репродуктивної функції жінок з ММ, 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 [9, 10].

І хоча вагітність, пологи і післяпологовий період у пацієток з ММ 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, застосування 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.

Мета дослідження: вивчення особливостей відновлення репродуктивної функції, перебігу вагітності

і розродження у жінок з рубцем на матці після міомектомії із застосуванням ендоскопічних технологій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети дослідження проводили у три етапи.

На першому етапі проаналізовано перебіг післяопераційного періоду після проведеного хірургічного лікування з приводу ММ у 180 жінок репродуктивного віку, з яких:

- 80 хворим (1-а група) виконано лапаротомічну міомектомію з ушиванням ложа міоми дворядними синтетичними швами;
- 50 пацієткам (2-а група) – лапароскопічну міомектомію з ушиванням ложа дворядними вузловими синтетичними швами;
- 50 жінкам (3-я група) – лапароскопічну міомектомію з біполярною коагуляцією ложа.

Пацієнтки з ММ були у віці від 20 до 41 років, тобто знаходились у репродуктивному періоді і за віковими характеристиками достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$).

У всіх пацієток показанням до проведення хірургічного лікування слугувала наявність одинарного міоматозного вузла діаметром понад 4,5 см, локалізованого на передній стінці матки, і бажання у майбутній перспективі реалізувати свою репродуктивну функцію. Усі операції виконані у плановому порядку без розтину порожнини матки, через що пацієткам було дозволено зачаття через 6 міс після виписки, гормональної реабілітації (КОК) і проведення прекоцепційної профілактики (за 3 міс до планування вагітності).

Пацієткам проводили комплексне обстеження із застосуванням клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Ретельно вивчали дані анамнезу, менструальну і репродуктивну функції, проводили бімануальне піхве обстеження, виконували загальноклінічні та лабораторні тести, УЗД органів малого таза, оцінювали обсяг оперативного втручання, перебіг післяопераційного періоду, а також проводили додаткові дослідження щодо функціонального стану органів і систем.

На другому етапі, через 6 міс після хірургічного лікування, усі пацієнтки були обстежені для виключення ознак неповноцінності рубця міометрія і прогнозування можливості ведення пологів природними шляхами. Діагностичний комплекс включав ультразвукове дослідження, гістроскопію і гістросальпінгографію.

У ході третього етапу дослідження проаналізовано перебіг вагітності та спосіб розродження у 115 (63,8%) жінок зі 180, у яких бажана вагітність настала в інтервалі від 6 міс до 5 років. Окрім УЗД і оцінювання товщини міометрія передньої стінки матки, проведено порівняльне оцінювання ефективності індукції пологів антипрогестинами і простагландінами і сформульовані ознаки неспроможності рубця на матці після міомектомії.

Математичне і статистичне оброблення даних проводили за допомогою пакета статистичних програм Microsoft Office Excel і «Statistica», визначення статис-

тичної значущості відмінностей – із застосуванням параметричного t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Більш ніж у половини жінок, яких включено до дослідження (n=180), показанням до консервативно-пластичної операції на матці був субсерозний або інтерстиціально-субсерозний міоматозний вузол діаметром 4,5–7 см. У 52 (65%) жінок 1-ї групи розмір вузла дорівнював 6–7 см ($6,01 \pm 0,9$), що свідчило про пізню діагностику і відсутність адекватної гормональної терапії до операції. У пацієнок 2-ї і 3-ї груп цей показник становив $5,88 \pm 0,13$ і $6,2 \pm 0,11$ відповідно ($p > 0,05$). Вибір на користь хірургічного лікування був зумовлений тим, що у цих хворих настала фаза анатомічних порушень і розраховувати на успіх гормональної терапії вже було неможливо.

Друге місце у структурі показань до хірургічного лікування належить фактору безпліддя на фоні ММ – у 51 (28,3%) пацієнтки спостерігалось зниження репродуктивної функції з перспективою її втрати. На третьому місці – синдром гіперполіменореї, що призводить до зниження рівня гемоглобіну і розвитку анемії, з приводу чого прооперовано 22 (12,3%) жінки.

За соматичною патологією пацієнтки з ММ у групах порівняння не мали достовірних розбіжностей. Практично кожна друга страждала на хронічний тонзиліт (від 44 до 55%), більш ніж у третини діагностовано хронічний пієлонефрит (від 32 до 47,5%), у кожної п'ятої – хронічний бронхіт (від 14 до 20%). Усе це свідчить про наявність несприятливого інфекційного фону, що частково підтверджує інфекційну причину виникнення ММ [9]. Причому інфекційний індекс у пацієнок 1-ї групи становив 1,3, у 2-ї групі – 1,2, у 3-ї групі – 1,02.

До фактора ризику можна віднести те, що 28 (35%) жінок з ММ з 1-ї групи, 10 (20%) – з 2-ї і 12 (24%) – з 3-ї групи в анамнезі мали переривання першої вагітності шляхом артифіціального абортів. Велика кількість абортів у жінок з ММ, насамперед, пов'язана з низьким рівнем їхнього контрацептивного знання. Це явно несприятливий момент, оскільки при виникненні хронічного ендометриту після кюретажу майже у 2 рази збільшується ризик передчасних пологів у майбутньому [3, 4].

Під час аналізу гінекологічної захворюваності, на яку страждали пацієнтки з ММ протягом свого репродуктивного періоду, у більшості (від 48 до 61,2%) виявлено високу частоту ектопії шийки матки: 44 (89,7%) – у 1-ї групі, 25 (89,3%) – у 2-ї групі, 20 (83,3%) – у 3-ї групі на фоні інфікування ВПЛ. На другому місці за частотою діагностували запальні захворювання – і, як результат, ці поєднані причини на фоні ММ могли спровокувати безпліддя, на яке скаржилась кожна третя хвора з 1-ї групи (31,2%) та кожна четверта – з 2-ї і 3-ї груп (24% і 28% відповідно).

Аналіз післяопераційного періоду у жінок після міомектомії засвідчив деякі переваги лапароскопічного доступу з коагуляцією ложа. Так, у пацієнок 3-ї

групи було досягнуто найменшу тривалість операції ($43,1 \pm 1,04$ хв), що достовірно менше порівняно з хворими 1-ї та 2-ї груп – $50,6 \pm 0,83$ хв ($p < 0,05$) і $63,8 \pm 1,77$ хв ($p < 0,05$) відповідно. Частково це підтверджує думку інших дослідників щодо простоти і необов'язковості кропіткого ушивання ложа міоматозного вузла [10]. Подібну динаміку спостерігали під час аналізу обсягу інтраопераційної крововтрати, яка у пацієнок 3-ї групи була найнижчою і дорівнювала $253,8 \text{ мл} \pm 9,74$ мл. За цим показником вона достовірно відрізнялась від пацієнок не тільки з лапароскопічною міомектомією з ушиванням ложа ($311,8 \pm 10,8$ мл; $p < 0,05$), але й від надійної щодо гемостазу класичної лапаротомічної міомектомії ($282,8 \pm 8,81$ мл; $p < 0,05$).

Саме цими, на перший погляд, виграшними перевагами можна пояснити певне прагнення деяких хірургів до лапароскопічної міомектомії з коагуляцією ложа. Але доведено, що у морфологічній картині міоматозного рубця після коагуляції превалює великий об'єм некротичного детриту і пошкодженого міометрія, а загоювання рани завершується утворенням синехій. При цьому не відзначається ні лейкоцитозу, ні гіпертермії, а у результаті патологічної реакції настає реканалізація синехій. Наслідки невтішні – від інфекційних ускладнень, геморагій, ендометріозу, склерозування рубця, синехій до безпліддя і навіть онкопроцесу [1, 2, 6, 10].

Перебіг післяопераційного періоду у більшості пацієнок після міомектомії мав сприятливий характер. Профілактику гнійно-септичних ускладнень проводили антибіотиками цефалоспоринового ряду III покоління. Тим не менше, у 12% пацієнок 3-ї групи зберігалась субфебрильна температура тіла протягом 6 діб, що більше порівняно з жінками інших груп – у 3,2 рази, ніж у 1-ї та у 3 рази, ніж у 2-ї групах. Достовірно вищими у 3-ї групі також були показники ШОЕ і лейкоцитарного індексу ($p < 0,05$). Вірогідно, це пов'язано з резорбцією продуктів коагуляції міометрія, що характеризує цей вид операції як менш досконалий. Найбільша тривалість перебування у стаціонарі – у пацієнок 1-ї групи, найменша – у жінок 2-ї групи ($p < 0,05$).

При патоморфологічному дослідженні видалених вузлів у більшості пацієнок виявлено просту ММ – 76,2% у 1-ї групі, відповідно у 2-ї і 3-ї групах – 82% і 84%. У післяопераційний період з відновленням менструації всім призначено комбіновану оральну гормональну контрацепцію (низькодозовані КОК) з метою реабілітації на термін не менше 6 міс. УЗ-контроль після півроку не виявив збільшення розмірів матки, наявності рубцевої тканини або яких-небудь значних деформацій контуру при хорошій васкуляризації міометрія, тому всім пацієнткам було дозволено планувати вагітність.

Після лапароскопічних операцій фертильність відновилась у 80% жінок 2-ї групи, у 70% – 3-ї групи і у 50% – 1-ї групи. Такі результати щодо настання вагітності можна пояснити меншою травматичністю лапароскопії, відповідно меншою кількістю спайок і грубих рубців. І у 2-ї, і у 3-ї групах у більшості пацієнок вагітність настала у перші 2 роки після міомектомії (87,5% і 85,7% відповідно). Але найкращий результат у перший

рік після операції у жінок після лапароскопічної міомектомії з ушиванням ложа – 52,5% порівняно з 42,5% і 37,2% у 1-й і 3-й групах відповідно.

На другому етапі дослідження, через 6 міс після хірургічного лікування, усіх пацієнок було обстежено для виключення ознак неповноцінності рубця міометрія і прогнозування можливості ведення пологів через природні шляхи. Діагностичний комплекс включав проведення УЗД, гістероскопії і гістеросальпінгографії. Ще прегравідарно, за даними УЗД, зі 115 пацієнок з рубцем на матці у 14 (12,1%) виявлено ознаки неповноцінності рубця. При цьому у жінок після лапаротомічної міомектомії несприятливі прогностичні варіанти виявляли у 4 (10%) із 40 жінок і після лапароскопічної міомектомії з ушиванням ложа міоми – у 3 (7,3%) із 40 пацієнок.

Така картина підтверджує деякі дані, за якими рубці міометрія безпосередньо у післяопераційний період після лапаротомічної міомектомії представлені ділянками зі змішаною щільністю, що зумовлено зближенням стінок ложа міоми. Через місяць їхній об'єм зменшується до 5% від вихідного, а через 6 міс рубці зменшуються до невизначуваних (при УЗД – короткі ехогенні лінії). Тобто основне ремоделювання матки відбувається протягом першого місяця після операції.

У той самий час у 3-й групі після лапароскопічної міомектомії з коагуляцією ложа вже у 7 (20%) з 35 жінок (у кожній п'ятої) були виявлені ознаки неповноцінності рубця міометрія. Після того, як 14 вагітних з неповноцінним рубцем на матці після УЗД були виключені з когорти пацієнок для самовільного розродження, залишившись 101 жінка зі 115 також прегравідарно проведено гістероскопію.

Результати обстеження виявили несприятливі ознаки практично у кожній четвертій пацієнтки. У жінок 1-ї групи неповноцінний рубець виявлено у 13,9% випадків (5 з 36), у 2-й групі – у 16,2% (6 з 37), у 3-й групі – у 46,4% (13 з 28 жінок). Зі 115 пацієнок з рубцем на матці у 77 через 6 міс після міомектомії проведено рентгенологічне обстеження для виключення ознак, що свідчать про неповноцінність рубця після хірургічного лікування. За його результатами ще 9 (11,6%) жінок було виключено з групи для самовільного розродження: 1-а група – 2 (6,49%) пацієнтки, 2-а група – 3 (9,7%), 3-я група – 4 (26,7%) жінки.

Отже, після прегравідарного проведення комплексу діагностичних маніпуляцій у 47 (40,8%) жінок зі 115 виявлені ознаки неповноцінності рубця на матці після міомектомії, що стало показанням для проведення планового абдомінального розродження. Але частота виявлення цієї ознаки неоднакова у порівняльних групах.

Так, якщо у 1-й і 2-й групах планову операцію кесарева розтину (КР) виконано практично кожній четвертій жінці (23,4% і 25,5% відповідно), то у 3-й групі – вже кожній другій (51%). Це свідчить про несприятливий вплив лапароскопічної коагуляції ложа міоми на загоєння рубця міометрія. У всіх 47 вагітних з неповноцінним рубцем у ході КР проводили вирізання, або біопсію, рубця міометрія для наступного гістологічного аналізу.

Під час вивчення гістологічних зразків відзначено несприятливе формування рубця після лапароскопічної міомектомії з коагуляцією ложа, що проявлялося у формі більшої відносної площі судинного компонента на фоні збільшення кількості лейкоцитів. На межі міометрія і рубця після міомектомії лейкоцитарні інфільтрати знайдені у 18,2% пацієнок 1-ї групи і у 30,7% – 2-ї групи, а після коагуляції ложа – у 100%. Тому пологи природними шляхами доцільно планувати у пацієнок після міомектомії з ушиванням стінки матки незалежно від оперативного доступу.

У ході третього етапу дослідження, після настання вагітності, проведено вивчення її перебігу і аналіз пологів у 115 пацієнок з рубцем на матці після хірургічного лікування.

Майже у половини вагітних (50%, 47,5% і 48,5% відповідно у 1-й, 2-й і 3-й групах) за даними КТГ і УЗД спостерігалась відносна компенсована фетоплацентарна недостатність, що, ймовірно, можна пояснити можливою ішемією міометрія після міомектомії за рахунок формування сполучнотканинного рубця. У 42,8% і 4,5% жінок (1-а і 2-а групи відповідно) перебіг вагітності ускладнювався проявами помірної преeklampsії. Практично у кожній четвертій вагітній з 1-ї і 2-ї груп (27,5% і 25% відповідно) у ході бактеріоскопії діагностовано неспецифічні вагініти, які потребували санації, у вагітних після коагуляції ложа – у 21,8%. Можливо, на фоні інфекційного фактора у кожній п'ятої (20%) вагітній з рубцем на матці після лапаротомічної міомектомії виникала загроза переривання вагітності на тлі багатоводдя (17,5%). У пацієнок 2-ї групи ці ускладнення виникали у 17,5% і 15% відповідно, а у 3-й групі – у 14,2% і 8,5% відповідно. Ці фактори ризику слугували показанням до госпіталізації і проведення стаціонарного лікування.

Крім УЗ-оцінювання товщини міометрія передньої стінки матки проведено порівняльне оцінювання індукції пологів антипрогестинами і простагландінами та зроблено спробу сформулювати ознаки неповноцінності рубця на матці після міомектомії. Зі 115 пацієнок, яким початково планували первинну профілактику КР і ведення пологів через природні шляхи, під наглядом, обстеженням і розродженням залишились 68 жінок без ознак неповноцінності рубця. Залежно від хірургічного доступу і способу відновлення міометрія, після отримання інформованої добровільної письмової згоди усім цим пацієнткам запропоновано розродження через природні пологові шляхи. Даних жінок було розподілено на три групи: 1-а група – 29 вагітних після лапаротомічної міомектомії, 2-а група – 28 вагітних після лапароскопічної міомектомії з ушиванням ложа, 3-я група – 11 вагітних, яким виконано лапароскопічну міомектомію з коагуляцією ложа.

Більшість (80,9%) вагітних з цих груп планово госпіталізовані у термінах 38–39 тиж гестації. Тим не менше, 13 роділь, тобто кожна п'ята (19,1%), були госпіталізовані вже у перший період пологів в операційно-пологовий блок, що небезпечно і неприпустимо для пацієнок з рубцем на матці. Потрапляючи до відділення патології вагітних, трохи менше половини цих

пацієнок мали «зрілу» шийку матки (43,4%, 47,8% і 44,4% відповідно у 1-й, 2-й і 3-й групах). В основному це були повторнороділлі – 8 (80%), 9 (81,8%) і 3 (75%) жінок відповідно. За цими показниками групи також були зіставні між собою ($p < 0,05$). Як правило, у цих випадках тактика ведення пологів була спрямована на вичікування спонтанного розвитку пологової діяльності. Тільки 5 (20%) вагітним зі «зрілою» шийкою матки проведено планову амніотомію, урахувавши передбачувані великі розміри плода.

У 30 (54,5%) вагітних з рубцем на матці після міомектомії, виконаної різними хірургічними доступами, спостерігалася «дозріваюча» шийка матки. Цим жінкам проводили її підготовку до пологів антигестагенами і простагландінами. При розвитку регулярної пологової діяльності з метою виключення ризику гістопатичного розриву матки по рубцю проводили динамічне УЗД протягом усього першого періоду пологів. У якості контролю використовували результати УЗД роділь без рубця на матці.

Починаючи з активної фази першого періоду пологів і до відкриття маткового вічка 6 см, товщина нижнього сегмента у роділь з інтактною маткою була достовірно вищою порівняно з усіма досліджуваними групами. Крім того, починаючи з 4 см і до 8 см відкриття маткового вічка, товщина нижнього сегмента у роділь з рубцем на матці 3-ї групи виявилася достовірно меншою, ніж у пацієнок 1 і 2 груп. Цей факт свідчив про несприятливе відновлення міометрія після міомектомії і появу ознак неспроможності рубця безпосередньо у ході розродження.

У фазі уповільнення першого періоду пологів (8 см) не отримано достовірних розбіжностей у товщині нижнього сегмента вже тільки між родільями з інтактною маткою і пацієнтками 1-ї групи. У той самий час і у пацієнок 2-ї і 3-ї груп цей показник був достовірно нижчий. Але це не зашкодило продовженню самовільного розродження, оскільки крім товщини нижнього сегмента, що у деяких випадках свідчило про неповноцінність рубця (2 мм і менше), проводили пальпацію нижнього сегмента матки.

Ці дані дозволили розмежувати поняття «неповноцінний» і «неспроможний» рубець міометрія після міомектомії. Виявилось, що оцінити неспроможність рубця, коли виникає реальний ризик гістопатичного «розповзання» рубця, клінічно можливо тільки в активну фазу пологів. І у випадку, коли не було локальної болісності сегмента, гіпоксії плода або кров'янистих виділень зі статевих шляхів, робили висновок щодо неспроможності рубця. Отже, вирішальну роль у веденні першого періоду пологів і розпізнаванні «розповзання» рубця відіграє не товщина нижнього сегмента матки, що дуже важливо, а наявність клінічних проявів його неспроможності.

Із 68 пацієнок з рубцем на матці після міомектомії пологи природним шляхом відбулися практично у половини – у 35 (51,5%), повторний КР вже в екстреному порядку проведено 33 (48,5%) пацієнткам. Цей факт свідчить на користь самовільного розродження пацієнок з рубцем на матці.

У структурі показань до екстреного КР у всіх порівняльних групах превалювали аномалії пологової

діяльності – 45,4%, 46,1% і 33,3% відповідно у 1-й, 2-й і 3-й групах. Причому дискоординація і слабкість пологової діяльності виникли у всіх роділь з груп порівняння, яким проводили планову амніотомію, у 21,4% жінок, яким проводили підготовку шийки матки антигестагенами, і у 37,5% – на фоні вживання простагландинів. Щодо загрози розриву матки і «розповзання» рубця, то саме ці ознаки слугували показанням до екстреного КР у всіх пацієнок 3-ї групи (33,3%), в той час як у роділь 1-й і 2-й груп дане показання реєстрували майже у 2 рази рідше (18,2% і 15,4% відповідно).

Слід наголосити, що для вагітних з рубцем на матці після міомектомії ефективність підготовки шийки матки вивчена вперше. У жодному випадку спонтанного розвитку переймів не було зафіксовано даного ускладнення перебігу пологів. Це свідчить про переваги вичікувальної тактики, недопущення допологового розриву плідного міхура і більш високу ефективність антигестагенів порівняно з простагландінами.

У 35 пацієнок з рубцем на матці після міомектомії відбулися самовільні термінові пологи живими доношеними дітьми без асфіксії. З них у 18 (51,4%) роділь з 1-ї групи, у 15 (42,8%) – з 2-ї групи і тільки у 2 (5,8%) роділь – з 3-ї групи. Усім родільям по закінченню третього періоду пологів проводили контрольне ручне обстеження стінок порожнини матки для виключення гістопатичного розриву.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз перебігу післяопераційного періоду у пацієнок з рубцем на матці після міомектомії виявив переваги і недоліки різних видів хірургічного доступу і методу відновлення міоматозного ложа. Незважаючи на уявні переваги лапароскопічної міомектомії з коагуляцією ложа – найменші тривалість операції і об'єм крововтрати, використання електрокоагуляції погіршує перебіг післяопераційного періоду: наявність субфебрилітету тривалий час, достовірно вищі показники ШОЕ і лейкоцитарного індексу. На цьому фоні – несприятливе формування рубця (у формі більшої відносної площі судинного компонента), двократний ризик розвитку гістопатичного розриву матки і значно менша вірогідність народити самостійно.

2. Спосіб проведення міомектомії не впливає у майбутньому на настання і перебіг вагітності, але відіграє вирішальну роль у ході самовільних пологів. У жінок, які не виконали репродуктивної програми, необхідне ушивання стінки матки під час міомектомії незалежно від доступу.

3. Планову амніотомію слід визнати недоцільною через високу частоту розвитку аномалій пологової діяльності. Оптимальним слід вважати спонтанний розвиток переймів. Допустимою є підготовка «дозріваючої» шийки матки як антигестагенами, так і простагландінами.

4. Вирішальним у веденні пологів у пацієнок з рубцем на матці після міомектомії і розпізнаванні «розповзання» рубця є не товщина нижнього сегмента, а наявність клінічних проявів неспроможності рубця – локальна болісність нижнього сегмента матки, кров'янисті виділення зі статевих шляхів, гіпоксія плода.

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: proro-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: proro-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: proro-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: proro-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: proro-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: proro-first@nmapo.edu.ua*

ПОСИЛАННЯ

1. 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.
2. 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.
3. Gladchuk IZ, Rozhkovskaya NM, Kosey TV. 2016. 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.
4. Vdovychenko YuP, Kuzyomenska ML. Reproductive consequences of reconstructive plastic surgery for uterine leiomyoma. *Pediatrics, obstetrics and gynecology.* 2011;73(1):96-8.
5. Zhovtenko OV. Pregnancy and childbirth in women with uterine fibroids after reconstructive surgery. *Women's health.* 2017; 1(117):54-5.
6. Zaluzniak VO, Barkovsky DE. Modern views on the treatment of uterine fibroids [textbook]. *Zaporozhye State Medical University;* 2010. 115 p.
7. Yen CF [et al.]. Successful pregnancies in women with diffuse uterine leiomyomatosis after hysteroscopic management. *Fertil. Steril.* 2017;88(6):1667-73.
8. Vdovychenko YuP, Goyda NG, Yuzko OM. Pregnancy and childbirth in women with a scar on the uterus after cesarean section [textbook]. *K.*; 2011. 127 p.
9. 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.
10. Tsoi AS. Laparoscopic conservative myomectomy. *Problems of reproduction.* 2015; 2:26-8.

Стаття надійшла до редакції 24.05.2021

Комбіновані препарати у локальній терапії інфекційних вульвовагінітів – пріоритетний напрямок сьогодення

В.Й. Мамчур, С.М. Дронов

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро

Однією з ключових і стратегічно важливих проблем сучасної гінекології як у всьому світі, так і в Україні є інфекційно-запальні захворювання (ІЗЗ) нижнього відділу статевого тракту: за різними оцінками, ще у 90-і роки минулого століття цей діагноз був встановлений у близько 40% пацієнток гінекологічних стаціонарів. За перше десятиліття ХХІ століття показник захворюваності на ІЗЗ статевих органів зріс у пацієнток 18–24 років в 1,4 разу, а у 25–29-річних – в 1,8 разу. Одночасно збільшилися витрати на діагностику та лікування, які досягають 50–60% від усіх витрат на надання гінекологічної допомоги населенню.

У структурі гінекологічної захворюваності показник кількості пацієнток з ІЗЗ статевої сфери продовжує займати лідируючі позиції за частотою у популяції, становлячи 60,4–65,0%, проте відомості різних авторів щодо їхньої істинної поширеності вельми суперечливі. Так, за даними матеріалів 33-го Європейського конгресу Міжнародного союзу з боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом (International Union against for Sexually Transmitted Infections – IUSTI-Europe), бактеріальний вагіноз (БВ) діагностують у 12–80% жінок, вульвовагінальний кандидоз – ВВК (хоча б один епізод у житті) – у 75%, аеробний вагініт (АВ) – у 15–25% [8]. На думку інших авторів, поширеність БВ становить 24–30%, ВВК – 9,7–11,7%, неспецифічного (аеробного) вагініту – 5,0–23,7%.

Комбіновані препарати Нео-Пенотран® Форте і Гайномакс володіють високим профілем безпеки, який зумовлений унікальними особливостями фармакокінетики і фармакодинаміки їхніх складових. Це визначає переваги у швидкості бактерицидної дії перед іншими антибактеріальними і антимікотичними засобами. Дані препарати мають високу ефективність при локальному лікуванні БВ і вульвовагінальних інфекцій, яка досягає при окремих нозологіях 98,5%.

Ефективність та безпечність застосування препаратів Нео-Пенотран® Форте і Гайномакс у лікуванні інфекцій жіночої статевої сфери слугували підставою для включення їх у стандартні схеми лікування згідно з рекомендаціями, а їхнє використання регламентовано нормативними документами МОЗ України.

Ключові слова: інфекційно-запальні захворювання статевої сфери, бактеріальний вагіноз, кандидозний вульвовагініт, аеробний вагініт, мікрофлора, лікування, комбіновані препарати, Нео-Пенотран® Форте, Гайномакс.

Combined drugs in local therapy of infectious vulvovaginitis are a priority area of today

V.I. Mamchur, S.M. Dronov

One of the key and strategically important problems of modern gynecology both around the world and in Ukraine is infectious and inflammatory diseases (IVD) of the lower genital tract: according to various estimates, back in the 90s of the last century, this diagnosis was made in about 40 % of patients in gynecological hospitals. Over the first decade of the 21st century, the incidence rate of genital IVD increased 1.4 times in 18–24-year-old patients, and 1.8 times in 25–29-year-old patients. At the same time, the costs of diagnostics and treatment have increased, which reach 50-60% of all costs for the provision of gynecological care to the population.

In the structure of gynecological morbidity, the indicator of the number of patients with infectious and inflammatory diseases of the genital area continues to occupy a leading position in terms of frequency in the population, amounting to 60.4-65.0%, however, information from different authors regarding their true prevalence is very contradictory. So, according to the materials of the 33rd European Congress of the International Union against for Sexually Transmitted Infections (IUSTI-Europe), bacterial vaginosis (BV) occurs in 12-80% of women, vulvovaginal candidiasis – VVC (at least one episode in life) - in 75%, aerobic vaginitis (AV) – in 15-25% [8]. According to other authors, the prevalence of BV is 24-30%, VVC – 9.7-11.7%, nonspecific (aerobic) vaginitis – 5.0-23.7%.

Combined drugs Neo-Penotran® Forte and Gainomax have a high safety profile, which is due to the unique features of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of their components. This determines the advantages in the speed of bactericidal action over other antibacterial and antimycotic agents. These drugs are highly effective in the local treatment of BV and vulvovaginal infections, reaching 98.5% in some nosologies.

The effectiveness and safety of the use of Neo-Penotran® Forte and Gainomax in the treatment of infections of the female genital area served as the basis for their inclusion in standard treatment regimens according to indications, and their use is regulated by the normative documents of the Ministry of Health of Ukraine.

Keywords: infectious and inflammatory diseases of the genital area, bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, aerobic vaginitis, microflora, treatment, combined drugs, Neo-Penotran® Forte, Gainomax.

Комбинированные препараты в локальной терапии инфекционных вульвовагинитов – приоритетное направление сегодняшнего дня

В.И. Мамчур, С.Н. Дронов

Одной из ключевых и стратегически важных проблем современной гинекологии как во всем мире, так и в Украине являются инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ) нижнего отдела половой тракта: по разным оценкам, еще в 90-е годы прошлого столетия этот диагноз был установлен у около 40% пациенток гинекологических стационаров. За первое десятилетие XXI века показатель заболеваемости ИВЗ половых органов возрос у пациенток 18–24 лет в 1,4 раза, а у 25–29-летних – в 1,8 раза. Одновременно увеличились затраты на диагностику и лечение, которые достигают 50–60% всех расходов на оказание гинекологической помощи населению.

В структуре гинекологической заболеваемости показатель количества пациенток с ИВЗ половой сферы продолжает занимать лидирующие позиции по частоте в популяции, составляя 60,4–65,0%, однако сведения разных авторов относительно их истинной распространенности весьма противоречивы. Так, по данным материалов 33-го Европейского конгресса Международного союза по борьбе с инфекциями, передающимися половым путем (International Union against for Sexually Transmitted Infections, IUSTI-Europe), бактериальный вагиноз (БВ) встречается у 12–80% женщин, вульвовагинальный кандидоз – ВВК (хотя бы один эпизод в жизни) – у 75%, аэробный вагинит (АВ) – у 15–25% [8]. По мнению других авторов, распространенность БВ составляет 24–30%, ВВК – 9,7–11,7%, неспецифического (аэробного) вагинита – 5,0–23,7%.

Комбинированные препараты Нео-Пенотран® Форте и Гайномакс обладают высоким профилем безопасности, который обусловлен уникальными особенностями фармакокинетики и фармакодинамики их составляющих. Это определяет преимущества в скорости бактерицидного действия перед другими антибактериальными и антимикотическими средствами. Данные препараты имеют высокую эффективность при локальном лечении БВ и вульвовагинальных инфекций, достигающую при отдельных нозологиях 98,5%.

Эффективность и безопасность применения препаратов Нео-Пенотран® Форте и Гайномакс в лечении инфекций женской половой сферы послужили основанием для включения их в стандартные схемы лечения согласно показаниям, а их использование регламентировано нормативными документами МЗ Украины.

Ключевые слова: инфекционно-воспалительные заболевания половой сферы, бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, аэробный вагинит, микрофлора, лечение, комбинированные препараты, Нео-Пенотран® Форте, Гайномакс.

Однією з ключових і стратегічно важливих проблем сучасної гінекології як у всьому світі, так і в Україні є інфекційно-запальні захворювання (ІЗЗ) нижнього відділу статевих органів: за різними оцінками, ще у 90-і роки минулого століття цей діагноз був встановлений у близько 40% пацієнток гінекологічних стаціонарів. За перше десятиліття XXI століття показник захворюваності на ІЗЗ статевих органів зріс у пацієнток 18–24 років в 1,4 разу, а у 25–29-річних – в 1,8 разу. Одночасно збільшилися витрати на діагностику та лікування, які досягають 50–60% від усіх витрат на надання гінекологічної допомоги населенню [1–3].

У структурі гінекологічної захворюваності показник кількості пацієнток з ІЗЗ статевих органів продовжує займати лідируючі позиції за частотою у популяції, становлячи 60,4–65,0%, проте відомості різних авторів щодо їхньої істинної поширеності вельми суперечливі [5–7]. Так, за даними матеріалів 33-го Європейського конгресу Міжнародного союзу з боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом (International Union against for Sexually Transmitted Infections – IUSTI-Europe), бактеріальний вагіноз (БВ) діагностують у 12–80% жінок, вульвовагинальний кандидоз – ВВК (хоча б один епізод у житті) – у 75%, аеробний вагініт (АВ) – у 15–25% [8]. На думку інших авторів, поширеність БВ становить 24–30%, ВВК – 9,7–11,7%, неспецифічного (аеробного) вагініту – 5,0–23,7% [5, 9–11].

До групи ІЗЗ статевих органів відносять також трихомоніаз, частота якого у світовій популяції за даними офіційної статистики становить 142,6 випадків з уперше встановленим діагнозом на 100 тис. населення [12, 13]. При цьому близько 60% пацієнток страждають на ІЗЗ статевих органів у безсимптомній формі, а кваліфіковану

медичну допомогу відповідно до доказових рекомендацій отримують менше 50% від тих, хто її потребує [14].

У більшості випадків на ІЗЗ статевих органів страждають сексуально активні жінки дітородного віку, що вкрай несприятливо відбивається надалі на їхньому репродуктивному здоров'ї. У кожній четвертій жінки, яка перенесла ІЗЗ статевих органів, згодом діагностують такі ускладнення, як безпліддя, невиношування вагітності, позаматкова вагітність, фетоплацентарна недостатність і синдром хронічного тазового болю [1, 2, 9, 15, 16].

Оскільки нижній відділ жіночого статевих органів колонізований найрізноманітнішими мікроорганізмами, немає нічого дивного у тому, що більшість запальних захворювань тазових органів мають полімікробний характер. Наявність мікробних асоціацій сприяє кращій адаптації мікроорганізмів до паразитування, посилює патогенні властивості кожного зі співчленів асоціації і призводить до більшої опірності зовнішнім впливам [1, 9, 17, 18].

В останні роки з'явилися переконливі дані про те, що полімікробні патологічні стани можуть бути пов'язані не тільки з патогенними (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *M. genitalium*), але і з умовно-патогенними (аеробними, факультативно- і облигатно-анаеробними) мікроорганізмами. При таких захворюваннях, як уретрит, вагініт та цервіцит, чітко простежується тенденція до збільшення вмісту факультативно-анаеробних і аеробних мікроорганізмів. Крім того, змінюється співвідношення строгих анаеробів і аеробів, за якого виділяються переважно представники сімейств *Enterobacteriaceae* і *Micrococcaceae*. До групи мікроорганізмів, що не входять до складу нормобіоценозу, низка дослідників відносять також *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* [19, 20]. Дисбіотичні порушення, які є

головною ланкою патогенезу вагінальних інфекцій, рекомендують коригувати при погіршенні якості життя жінки і появі суб'єктивно неприємної симптоматики (виділень з піхви, свербежу, дискомфорту у ділянці статевих органів), порушень сечовипускання, болювого синдрому під час сексуальних контактів [21, 22].

Бактеріальний вагіноз вважається одним з інфекційних захворювань жіночої статевої сфери, яке найбільш часто діагностують – його частота у різних вікових когортах і в різних країнах коливається від 15 до 80% і більше. БВ набув статусу самостійної нозологічної форми у 1984 р. на I Міжнародному симпозиумі з вагініту у Стокгольмі, що стало підсумком майже вікового наукового пошуку. Уявлення про «якийсь» дисбаланс мікрофлори піхви трансформувалися у конкретний діагноз, що вимагає чітких діагностичних критеріїв, спланованої програми лікування та підходів до реабілітації [4, 8, 22–25].

БВ – захворювання, спричинене асоціацією мікроорганізмів, яке супроводжується тривалими рясними виділеннями з піхви, нерідко з неприємним запахом, у яких не виявляють відомі патогенні збудники: гонококи, трихомонади і гриби. Поширеність БВ досить висока: близько 10–35% – серед пацієнток гінекологічних відділень, до 10–30% – вагітних і до 60% – у когорті хворих з інфекціями, що передаються статевим шляхом [24]. У розвитку БВ бере участь кілька сотень видів мікроорганізмів, однак головну його симптоматику визначає факультативно-анаеробна грамнегативна паличка *Gardnerella vaginalis* [24, 26].

Відмінною особливістю БВ є відсутність лейкоцитів, відповідальних за запалення, або їхня невелика кількість [22, 24, 26]. Відсутність запалення у більшості пацієнток пов'язують з пригніченням реакції слизової оболонки на інфекцію внаслідок утворення біоплівки – конгломерату мікроорганізмів, які розташовані на будь-якій поверхні і клітини яких прикріплені одна до одної. Біоплівки на 60–90% складаються з *Gardnerella vaginalis*. На *Atopobium vaginae* доводиться до 40% маси біоплівки, інші бактерії в 1–15%. При цьому вміст лактобактерій знижується до – 0,1–0,001%. Результати досліджень J.L. Patterson et al. продемонстрували, що *G. vaginalis* формує біоплівку значно більш масивну, ніж інші, асоційовані з БВ, анаероби, а також володіє найбільшою здатністю до адгезії і цитотоксичності щодо клітин вагінального епітелію [24, 27].

Важливо відзначити, що *G. vaginalis* виявляють і у 30–60% жінок з нормальною мікрофлорою, що пояснюється існуванням двох форм цього мікроорганізму – розсіяною серед іншої флори і згуртованою у формі біоплівки. Розсіяну форму діагностують в осіб без БВ, які не живуть статевим життям, і вона є частиною нормальної мікрофлори. Згуртована форма спостерігається в осіб з БВ і їхніх статевих партнерів з ознаками уретриту, але не спостерігається у незайманих. Саме згуртована форма *Gardnerella vaginalis* є «диригентом» формування біоплівки, з розвитком яких пов'язують і недостатню ефективність проведеної терапії, і ризик рецидиву БВ [22, 24, 27, 28]. При цьому зазначені форми не можуть переходити одна в іншу і є самостійними формами існування бактерій [29].

Неспецифічний (аеробний) вагініт є полімікробним захворюванням, за якого відбувається зміна анаеробних видів лактобацил, що превалюють у нормі, на аеробні бактерії, головним чином *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, бактерії сімейства *Enterobacteriaceae*, хламідії, уреоплазми, а також їхні різні асоціації, з розвитком запальної реакції: на відміну від БВ, це захворювання є істинним запальним процесом, який нерідко асоціюється з персистенцією мікроорганізмів в ендометрії [21–23, 31, 31]. Поширеність АВ у жіночій популяції становить 5–10%, серед вагітних вона досягає 8,3–12,8%. У жінок з симптомами запальних захворювань статевого тракту АВ спостерігається у 23–30% випадків [8, 9, 32].

АВ належить до захворювань, які не є прямою загрозою здоров'ю жінки. Однак при цьому дисбіозі вагінального біотопа нижні відділи статевого тракту масивно колонізуються умовно-патогенними мікроорганізмами, які є основними збудниками гнійно-запальних захворювань органів малого таза. Такі бактерії, як *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, коліформні бактерії (*Escherichia coli*), розглядаються сучасними дослідниками як найбільш часті збудники хронічного інтраамніального інфекції, післяпологового ендометриту, післяопераційних запальних ускладнень [20, 31, 33, 34].

Кандидозний вульвовагініт (КВВ) належить до поширених інфекцій нижнього відділу статевого тракту, зумовлених дріжджоподібними грибами роду *Candida albicans*, а також представниками *Candida non-albicans* видів (частіше – *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*). Особливістю КВВ є:

- висока частота,
- тривалий перебіг,
- часті рецидиви,
- можливість поширення на інші органи і системи з розвитком генералізованих форм кандидозу,
- висока резистентність збудників до антимікотичних препаратів,
- труднощі проведення терапії у вагітних [35, 36].

Частота реєстрації КВВ становить 30–45% у структурі інфекційних уражень вульви і піхви. За даними дослідників, 70–75% жінок мають протягом життя хоча б один епізод КВВ, при цьому у 5–10% з них захворювання набуває рецидивного характеру. До 25 років близько 50% жінок, а до початку періоду менопаузи – близько 75% жінок мають хоча б один діагностований епізод захворювання [5, 8, 36, 37].

Провідне значення у патогенезі КВВ надають дисметаболічними розладами і дисфункцією імунної системи на рівні слизової оболонки піхви, зумовленими вродженою властивістю її епітеліоцитів [22, 36, 38]. Ризик рецидивів КВВ насамперед пов'язують з формуванням біоплівкових форм *Candida* – грибкового угруповання, у якому клітини патогену прикріплені до будь-якої поверхні і / або одна до одної і замкнені у матрикс синтезованих ними позаклітинних полімерних речовин. Фактором стійкості біоплівки є слизово-полімерний шар, що виробляється відразу після адгезії і включає ліпополісахариди, протеоглікани, глікопротеїди, ендолісахариди, аналогічні речовини клітинної стінки і глікокаліксу патогену, який надає збуднику високу

стійкість до протигрибкових засобів і факторів імунного захисту [39].

Для терапії інфекційних уражень вульви і піхви використовується багато методів медикаментозної та немедикаментозної терапії з урахуванням патогенезу, клінічних проявів, даних лабораторної діагностики. Лікування має на меті досягнення антиінфекційного, протизапального і знеболювального ефекту, підвищення захисних сил організму, відновлення порушених функцій статевих органів і повторно виникаючих розладів нервової, ендокринної та інших систем організму [1, 6, 9, 20–23, 28, 31, 35].

Головне завдання лікування бактеріальних уражень вульви і піхви – виявити і за можливості усунути фактори патогенезу з урахуванням чутливості збудника до лікарських препаратів. Відповідно до оновленого Європейського (IUSTI / WHO) керівництва з ведення пацієнтів з вагінальними виділеннями (2018 р.) [40], у якості засобів першої лінії терапії неускладненого БВ рекомендується або 5–7-денний курс місцевого (або перорального) застосування метронідазолу, або 7-денний курс інтравагінального уведення кліндаміцину. Застосовуваний алгоритм залежить від особистого вибору пацієнтки з урахуванням економічної ефективності рекомендованих схем лікування при адаптації Керівництва до застосування на місцях. Як засіб альтернативної терапії БВ, рекомендується призначення тинідазолу, що підтверджено й іншими публікаціями [5, 8, 24].

Однак було продемонстровано, що навіть після успішного лікування кліндаміцином і метронідазолом у 15–30% пацієток протягом 3 міс виникає рецидив [23, 41]. Крім того, антибіотикотерапія, ліквідуючи патогенні і умовно-патогенні мікроорганізми, одночасно перешкоджає зростанню і швидкому відновленню нормальної мікрофлори піхви. Ці фактори ризику з негативним впливом на біоценоз піхви призводять до значного зменшення рівня лактобацил, що у свою чергу дозволяє розмножуватися у піхві умовно-патогенним мікроорганізмам [23, 42].

Тому протягом останніх десятиліть підходи до лікування вагінітів і вагінозів зазнали значної трансформації – від місцевих спринцювань антисептиками і системного застосування антибіотиків до місцевого використання різних комбінованих препаратів [24, 43–45]. Оскільки інфекційні захворювання статевих шляхів жінок рідко спричинює тільки один мікроорганізм, набагато частіше фахівцю доводиться мати справу зі змішаними рецидивними вагінітами, зумовленими полімікробними асоціаціями. Тому для лікування раціонально використовувати концепцію фізіологічного підходу, засновану на локальній дії комбінованих вагінальних препаратів. Перевага терапії БВ сьогодні надається засобам місцевого застосування, до складу яких входять лікарські компоненти з антианаеробною і антимікотичною дією.

Локальне лікування бактеріальних вульвовагінітів за ефективністю не поступається їхній пероральній терапії, а у низці випадків навіть перевершує таку. Так, за результатами восьми опублікованих досліджень щодо лікування БВ встановлено, що рівень бактеріологічного (88%) і клінічного (91%) вилікування, а також відсоток поліпшення (92,3%) у групах з використанням вагінальних

форм метронідазолу достовірно перевершував аналогічні показники ефективності терапії (64%, 67% і 80% відповідно) у когорті пацієток із застосуванням виключно пероральних лікарських форм препарату [46].

Особливе значення місцева терапія набуває при поєднанні локалізованих форм БВ з банальною неспецифічною або з грибовою інфекцією. Перевагами локальної терапії є:

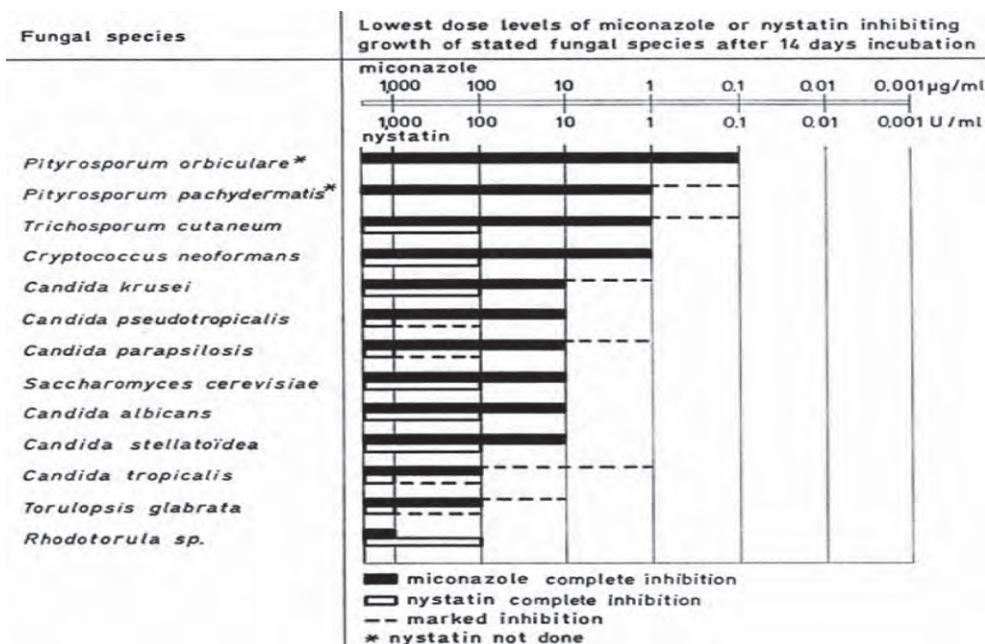
- мінімальний ризик виникнення побічних реакцій,
- простота і зручність режиму застосування, що забезпечують високу прихильність до терапії,
- зниження фармакологічного навантаження на організм жінки,
- відсутність протипоказань (крім індивідуальної непереносимості препарату),
- можливість застосування у вагітних, жінок, які годують груддю, жінок з екстрагенітальною патологією [10, 18, 24, 45, 47].

До того ж місцева терапія із застосуванням комбінованих лікарських засобів дозволяє досягти терапевтичного ефекту за наявності ко-патогенів, мікст-інфекції за рахунок розширення спектра дії у комбінації, створити високу концентрацію саме у вогнищі запалення. Це покращує вплив на штами зі зниженою чутливістю і знижує ризик розвитку резистентності мікроорганізмів [22, 23]. При цьому висока концентрація комбінованих протипатогенних лікарських засобів сприяє їхньому ефективному впливу на біоплівки патогенів, які мають знижену чутливість до антибактеріальної і протигрибкової терапії [48, 49].

Оцінювання ефективності подібних комбінованих лікарських засобів продемонструвала, що поєднання антибактеріальних і протигрибкових компонентів достовірно забезпечує меншу кількість рецидивів БВ: 52% при монотерапії проти 33% при комбінованій терапії, з оцінюванням через 104 дні після лікування [24, 50]. Отже, слід зазначити, що, згідно з даними Т.Ф. Татарчук та співавторів (2020), у 95,99% випадків захворювань на БВ і мікст-інфекцію піхви лікарі віддавали перевагу саме місцевій терапії [51].

До складу комбінованих препаратів, що застосовуються у локальній терапії інфекційних уражень вульви і піхви з урахуванням їхньої поліетіологічності, як правило, входять 5-нітроїмідазол і протигрибкові лікарські засоби (метронідазол 100 мг + міконазол 100 мг; метронідазол 500 мг + міконазол 100 мг). При цьому важливо підкреслити, що призначення метронідазолу 100 мг у складі фіксованої комбінації може виявитися недостатньо ефективним, оскільки рекомендована доза цього нітроїмідазолу, згідно з оновленими рекомендаціями з ведення пацієнтів з вагінальними виділеннями (2018 р.), становить 400–500 мг **двічі** на добу [40].

У деякі комбіновані препарати для місцевої терапії вульвовагінітів включають антибіотики широкого спектра дії, а також протизапальні засоби стероїдної структури: кліндаміцин 20 мг/г + міконазол 20 мг/г; орнідазол 500 мг + неоміцин 100 мг + міконазол 100 мг + преднізолон 3 мг; орнідазол 500 мг + неоміцин 100 мг + ністатин 100 000 ОД + преднізолон 3 мг; тернідазол 200 мг + неоміцин 100 мг + ністатин 100 000 ОД + преднізолон 3 мг; орнідазол 500 мг + неоміцин 100 мг + еконазол 100 мг + преднізолон 3 мг) [1, 6, 9, 18, 22, 23, 28, 31, 35, 41].



Порівняльне оцінювання антимікотичної активності міконазолу і ністатину (за J.M. van Cutsem і D. Thienpont, 1972)

Однак слід підкреслити, що експертна рада IUSTI / WHO захищала ністатин до піхвових препаратів з обмеженою доступністю [40]. До того ж, згідно з даними J.M. van Cutsem і D. Thienpont [52], при порівнянні антимікотичної активності міконазолу і ністатину перший виявився набагато більш ефективним стосовно всіх досліджуваних видів патогенних грибів (рисунок).

Нарешті, для лікування локального запалення нижнього відділу жіночого статевого тракту топічні глюкокортикостероїди (ГКС) також не можуть вважатися препаратами вибору, оскільки справляють імуносупресивний ефект – індукують зниження імунного захисту. Імунодепресивна дія ГКС опосередковується пригніченням клітинного імунітету (пригнічення міграції стовбурових клітин кісткового мозку, В-лімфоцитів, взаємодії Т- і В-лімфоцитів, Т-лімфоцитопенія), а також гальмуванням фагоцитозу і перетравлювальної функції мікрофагів і макрофагів. ГКС, справляючи імунодепресивний вплив, пов'язаний з дією на різні етапи імунної відповіді, підвищують схильність організму до різних бактеріальних, грибкових, вірусних і паразитарних інфекцій. Крім того, ГКС-асоційований імунодефіцит є ключовою умовою активації вірусу папіломи людини [53, 54].

Як комбінований лікарський засіб локальної терапії інфекційних вульвовагінітів, привертає увагу сучасний препарат Нео-Пенотран® Форте (ТОВ «Зентіва Україна»), який рекомендується для місцевого лікування вагінальних інфекцій [55]. Вагінальні супозиторії Нео-Пенотран® Форте – це інноваційна двокомпонентна система, що включає 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу нітрату, які не справляють синергічних і антагоністичних ефектів, з використанням у якості супозитарної основи вітепсолу [56].

Метронідазол став родоначальником групи 5-нітроїмідазолів ще у 1960 році. Особливо цінною його властивістю є антиінфекційна активність одночасно щодо найпростіших (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*),

облігатних анаеробних бактерій (у тому числі анаеробних стрептококів), а також факультативного анаероба *Gardnerella vaginalis*. І хоча синтез нових 5-нітроїмідазолів до 1962 р. зумовив їхній поділ на специфічні препарати антимікробної, протигрибкової та протипаразитарної дії, нові препарати у тій чи іншій мірі зберегли в собі всі ефекти метронідазолу. У той самий час при подібному спектрі дії і протимікробній активності тільки для метронідазолу і тернідазолу доведена ефективність місцевого (вагінального) застосування [18, 57].

Терапевтичний ефект метронідазолу опосередковується біохімічним відновленням 5-нітрогрупи внутрішньоклітинними транспортними протеїнами патогенів. Відновлена 5-нітрогрупа, взаємодіючи з ДНК клітини мікроорганізмів, пригнічує синтез їхніх нуклеїнових кислот, що приводить до загибелі бактерій, грибів або найпростіших. Метронідазол не активний щодо аеробних бактерій і грибів, однак цей недолік у препараті Нео-Пенотран® Форте усунутий завдяки наявності у його складі міконазолу нітрату [18, 56, 58, 59].

Міконазол належить до протигрибкових засобів групи похідних імідазолу. Зв'язуючись з атомом заліза гематинової групи ферментів Р450, зокрема С14- α -диметилази, інактивує її, порушуючи синтез ергостеролу і сприяючи накопиченню ланостеролу, включення якого у мембрану порушує проникність клітинної стінки гриба, змінює плинність мембран клітини, яка росте, посилює фагоцитоз і в підсумку приводить до загибелі клітини патогену. Чинить фунгіцидну дію на дерматофіти (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*), дріжджові та дріжджоподібні гриби (*Candida albicans*), а також на інші патогенні гриби (*Aspergillus niger*, *Penicillium crustaceum*). До того ж міконазол чинить антибактеріальну дію, більш виражену щодо грампозитивних бактерій (стафілококи, стрептококи) і менш виражену щодо грамнегативних бактерій (кишкова паличка, синьогнійна паличка, про-

тей). Міконазолу нітрат при вагінальному призначенні не визначається у плазмі крові, що свідчить про його виключно місцеву дію [58, 60, 61].

Важливо відзначити безсумнівну перевагу застосування міконазолу і метронідазолу у формі вагінальних свічок порівняно з їхнім призначенням у формі таблеток для вагінального уведення. Як відомо, фармакологічна активність притаманна тільки вільній, розчинній формі лікарського засобу. Розчиненню і повному вивільненню активних речовин з гідрофільної матриці вагінальних таблеток передують етапи дезінтеграції, дефрагментації, в основі якого лежить взаємодія допоміжної речовини (дезінтегратора) з водою. Обсяг вагінального вмісту для цієї мети недостатній, тому при застосуванні вагінальної таблетки її необхідно рясно змочити [62].

В основі вивільнення активних інгредієнтів з вагінального супозиторія лежить інша властивість: плавлення при температурі тіла. Інакше кажучи, вагінальні супозиторії (на ліпофільній / дифільній основі) розплавляються під дією температури тіла, за рахунок чого досягаються біоадгезія і подальше розчинення діючої речовини.

Основні відмінності цих двох лікарських форм представлені у таблиці.

Звичайні вагінальні таблетки містять кілька типів допоміжних компонентів, що володіють властивостями наповнювача, дезінтегратора (розпушувача), гліанта, лубрикатора. Навпаки, кількість інгредієнтів основи супозиторіїв, як правило, включає 1–2 позиції (вітепсол, масло какао, супоцир), які не впливають на значення рН [62].

Важливо підкреслити оптимальне поєднання доз активних компонентів. Підвищення змісту метронідазолу у складі препарату Нео-Пенотран® Форте у 7 разів порівняно з препаратом, що містить метронідазол 100 мг + міконазол 100 мг, значно посилює його протимікробну активність без збільшення ризику розвитку системних реакцій, позаяк біодоступність метронідазолу при інтравагінальному введенні становить 20% порівняно з пероральним вживанням. При використанні супозиторіїв Нео-Пенотран® Форте практично вся кількість (близько 89%) метронідазолу залишається у місці введення, мінімізуючи можливість виникнення системних побічних ефектів, що є позитивним фактом при лікуванні вагінітів під час вагітності [63].

Особливістю свічок Нео-Пенотран® Форте є наявність у їхньому складі у якості ексципієнта (допоміжної речовини) вітепсолу – дифільної супозиторної основи,

що представляє собою штучну композицію, яка володіє ліпофільними і гідрофільними властивостями і містить поверхнево-активні речовини. Вітепсол ідеально підходить для створення комбінованих вагінальних препаратів, позаяк дозволяє адаптувати властивості основи під потреби різних за хімічною природою активних сполук, зокрема метронідазол + міконазол.

Співвідношення гідрофільних і ліпофільних наповнювачів у складі вітепсолу визначає температуру його плавлення, яка становить 33,5–35,5 °С, що може свідчити про більш виражені біоадгезивні властивості цієї супозиторної основи, її здатності швидше плавитися з вивільненням активних речовин. Крім цього, такі властивості супозиторіїв Нео-Пенотран® Форте, як еластичність, м'якість і здатність до зволоження слизової оболонки, що визначаються вітепсомом, впливають на прихильність пацієнток до терапії, що дозволяє використовувати їх у жінок навіть у період менопаузи [62, 64].

Комбінація метронідазолу і міконазолу препарату Нео-Пенотран® Форте, який застосовують у пацієнток з інфекційно-запальною акушерсько-гінекологічною патологією, зарекомендувала себе як засіб з високою клінічною ефективністю. Проведення багатоцентрових досліджень використання Нео-Пенотран® Форте у клінічній практиці, спрямованих на з'ясування його ефективності при лікуванні КВВ, БВ і трихомоніазу, продемонструвало його сильну протимікробну, проти-протозойну і протигрибкову дію.

Так, частота клінічного лікування при семиденній терапії 104 пацієнток з клінічним / мікробіологічними діагнозом вагініту становила 96,6% при КВВ, 98,1% – при БВ, 97,3% – при трихомонадному вагініті і 98,5% – при змішаних вагінальних інфекціях. Частота мікробіологічного лікування становила 89,8%, 96,2%, 100%, 91,7% для кожного виду інфекції відповідно. Під час оцінювання переносимості лікування Нео-Пенотран® Форте виявлені невеликі місцеві побічні реакції (печіння у піхві) лише у 2 пацієнток у перші 2 дні терапії. Ці скарги зникли спонтанно і не потребували проведення ніяких додаткових лікувальних заходів [56, 62, 65].

Групою учених під керівництвом J.R. Schwebke у рандомізованому пілотному дослідженні з ранжируванням доз оцінювалася ефективність вагінальної форми препарату, що містить 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу нітрату, який застосовували щодня протягом 7 днів під час лікування вагініту. У дослідженні взяли участь 92 жінки з БВ і КВВ. Клінічна ефективність становила

Таблиця 1

Порівняльний аналіз фармацевтичних і фармакологічних властивостей вагінальних таблеток і супозиторіїв (за А.С. Духаніним і співавт., 2019)

Властивості	Вагінальні супозиторії	Вагінальні таблетки
Структура	Порошково-масляна	Порошково-водяниста
Необхідність змочування перед уведенням	Ні	Так
Ступінь адгезії до слизової оболонки	Високий (++++)	Помірний (++)
Біоадгезивний ефект	Виражений	Відсутній
Склад допоміжних компонентів	1–2 компоненти	Багаточисельний
Можливість використання при атрофічному вагініті	Так	Ні
Перцептивна характеристика	Уведення комфортне	Можливе печіння

87,7%, у той час як, за даними лабораторної діагностики при мікроскопії та визначення культури *C. albicans*, ефективність становила 81,8% і 73,9% відповідно. Ефективність терапії БВ була оцінена у 75%, при цьому, за даними бактеріологічного дослідження, у 63,6% жінок після санації піхви культуру *Gardnerella vaginalis* не визначали. Побічних ефектів пацієнтки не відзначали.

Отже, комбінація 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу при одноразовому щоденному застосуванні виявилася ефективною у лікуванні найбільш поширених причин вагініту [66]. Згідно з даними Т.Ф. Тарчук та співавторів (2020), висока бактеріологічна (93,50%) і клінічна (86,9%) ефективність терапії БВ і вагінальних мікст-інфекцій комбінованим препаратом метронідазол 750 мг / міконазол 200 мг дозволяє рекомендувати його як препарат вибору [51].

Дослідження В.О. Біцадзе і Л.С. Радецької (2016) встановило дуже низьку частоту рецидивування після лікування БВ на тлі використання препарату Нео-Пенотран® Форте у вагітних [67]. Автори пов'язують це з тим, що метронідазол, певно, не викликає пригнічення нормальної лактобактеріальної флори. Крім того, слід підкреслити, що експертна рада IUSTI / WHO на сьогодні рекомендує використання саме інтравагінального метронідазолу у якості найкращого методу лікування персистувального і рецидивного БВ [40]. При цьому комплексний склад препарату перешкоджає виникненню КВВ після лікування БВ, що, за даними дослідників, відзначається досить часто при використанні однокомпонентних препаратів [68, 69].

Так, відмітною особливістю міконазолу є його здатність блокувати перехід представників сімейства *Candida* з дріжджової форми в агресивну, вірулентну гіфальну форму і порушувати утворення біоплівки внаслідок активації синтезу фарнезолу [70, 71]. На тлі застосування препарату відзначалося дуже швидке досягнення клінічної ефективності, тобто суб'єктивне зникнення неприємних симптомів у пацієнок ще до закінчення повного курсу терапії, що сприяє їхній прихильності до лікування та проходження курсу до кінця.

Отримані дані свідчать про те, що своєчасне й ефективне лікування вагітних (з II триместра) з БВ і КВВ препаратом Нео-Пенотран® Форте запобігає несприятливим наслідкам вагітності та знижує ризик передчасних пологів, пов'язаний з вагінальною інфекцією [67].

Отже, застосування вагінальних свічок Нео-Пенотран® Форте є високоефективним і безпечним методом терапії найбільш поширених видів вагінітів, у тому числі з II триместра вагітності. Важливо підкреслити, що найнебезпечнішим періодом для застосування переважної більшості лікарських засобів, причому і хімічного, і натурального походження, вважається I триместр вагітності (перші 12 гестаційних тижнів), коли у плода закладаються всі органи і системи. Саме на цьому терміні плід вважається найбільш уразливим для будь-яких хімічних і лікарських речовин [72].

Особливе значення має можливість негайного призначення Нео-Пенотран® Форте у разі виявлення початкових клінічних проявів вагініту незалежно від виду збудника і форми інфекції (моно- або змішаної), оскільки немає необхідності чекати результатів мікро-

біологічного дослідження для підбору етіотропного лікування. До того ж не останню роль відіграють постійна доступність препарату в аптечній мережі та прийнятна для більшості пацієнтів вартість курсу лікування.

Для топічних лікарських форм метронідазолу, у тому числі вагінальних супозиторіїв Нео-Пенотран® Форте, оптимальним визнано лікувальний курс тривалістю не менше 7 днів [56, 60, 63, 65, 67].

У той самий час особливе місце в ієрархії комбінованих засобів місцевої терапії інфекційних вульвовагінітів посідає препарат Гайномакс (ТОВ «Зентіва Україна») [73]. Обидва активні компоненти препарату Гайномакс (тинідазол і тіоконазол) використовуються у якості першої лінії лікування змішаних вагінітів (БВ, кандидозний, трихомонадний вагініт). Гайномакс відіграє важливу роль у лікуванні цих вагінітів через можливість негайної терапії будь-якого або навіть усіх трьох типів змішаних вагінітів і / або неперифікованих форм. Важливою додатковою перевагою Гайномакса слід визнати антимікотичну дію, яке дозволяє запобігати розвитку кандидозних вагінітів після закінчення лікування [62, 74].

Тіоконазол поєднує в собі протигрибкову дію щодо дерматофітів *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, а також дріжджових і дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*albicans* і *non-albicans*) з антибактеріальною дією щодо грампозитивних бактерій *Staphylococcus* і *Streptococcus*. Важливо відзначити, що бактеріцидна дія тіоконазолу поєднує в собі пригнічення біосинтезу ергостеролу з прямим пошкодженням клітинної мембрани, що, з точки зору фармакології і мікробіології, є важливою перевагою. Наведені дані корелюють і з клінічними результатами: триденний режим терапії тіоконазолом значно перевершував за ефективністю 3- і 6-денні режими з використанням інших імідазолів [24].

Тинідазол – протипротозойний препарат з протимікробною дією. Активний щодо *T. vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а також чинить бактерицидну дію щодо анаеробних мікроорганізмів. Тинідазол має перевагу перед метронідазолом при лікуванні БВ, оскільки володіє кращим фармакокінетичним профілем (більш тривалий період напіввиведення) і більш широким спектром антибактеріальної активності [75]. Важливою перевагою тинідазолу слід визнати відсутність впливу на лактофлору, навіть у високих разових дозах (до 2 г) [76, 77].

Клінічні дослідження і подальші мета-аналізи продемонстрували, що терапія препаратом Гайномакс значно підвищувала шанси клінічного лікування БВ – у 20 разів, а також мікробіологічного лікування БВ – у 16 разів [78]. Подібні позитивні результати відзначені при терапії Гайномаксом і ВВК, і трихомоніазу. Ці дослідження підтвердили, що терапевтична ефективність 3- і 7-денних курсів терапії Гайномаксом зіставна. При цьому дуже важливо, що короткі курси кращі, тому що підвищують прихильність до лікування.

Під час аналізу даних щодо дотримання рекомендацій лікаря пацієнтками було встановлено, що при терапії вульвовагінальної інфекції до 4-го дня відбувалося збільшення кількості відмов від уведення супозиторіїв, і в цілому 54% жінок не завершують запропонованого лікування [24]. Тому саме триденні курси при зістав-

ній ефективності мають перевагу, що підтверджується і клінічними дослідженнями, а також знижують ризик розвитку антибіотикорезистентності.

Гайномакс ефективний при триденному режимі вживання, що забезпечує йому додаткові переваги як при рутинному лікуванні БВ і вульвовагінальних інфекцій, так і при проведенні профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень у хірургічній гінекології [24, 74, 78].

Отже, комбіновані препарати Нео-Пенотран® Форте і Гайномакс володіють високим профілем безпеки, який зумовлений унікальними особливостями фармакокінетики і фармакодинаміки їхніх складових. Це визначає переваги у швидкості бактерицидної дії перед іншими антибактеріальними і антимікотичними засобами. Дані препарати мають високу ефективність при локальному лікуванні БВ і вульвовагінальних інфекцій, яка досягає при окремих нозологіях 98,5%.

Відомості про авторів

Мамчур Віталій Йосипович – Кафедра фармакології та клінічної фармакології Дніпропетровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9; тел.: (056) 766-48-48

Дронов Сергій Миколайович – Кафедра фармакології та клінічної фармакології Дніпропетровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9; тел.: (056) 766-48-48

Information about the authors

Mamchur Vitaly I. – Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Dnipropetrovsk State Medical University, 49044, Dnipro, 9 Volodymyr Vernadskii Str.; tel.: (056) 766-48-48

Dronov Sergiy M. – Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Dnipropetrovsk State Medical University, 49044, Dnipro, 9 Volodymyr Vernadskii Str.; tel.: (056) 766-48-48

Сведения об авторах

Мамчур Виталий Иосифович – Кафедра фармакологии и клинической фармакологии Днепропетровского государственного медицинского университета, 49044, г. Днепр, ул. Владимира Вернадского, 9; тел.: (056) 766-48-48

Дронов Сергей Николаевич – Кафедра фармакологии и клинической фармакологии Днепропетровского государственного медицинского университета, 49044, г. Днепр, ул. Владимира Вернадского, 9; тел.: (056) 766-48-48

ПОСИЛАННЯ

- Gychka N.M., Shcherba E.A., Lastovetskaia L.D. Inflammatory diseases of the pelvic organs: modern ideas about the etiology, principles of diagnosis and treatment. *Woman's health*. 2020;2(148):7-14.
- Vovk I.B., Kornatska A.H., Trokhymovych O.V. Early reproductive losses: the role of infectious and inflammatory diseases. *Medical aspects of women's health*. 2017;1(105):11-7.
- Kosei N.V. Modern principles of treatment of inflammatory diseases of the female genital organs. *Reproductive endocrinology*. 2013;1(9):78-85.
- Ivanova M.A., Romanova O.V., Liutsko V.V., Vorobev M.V. The prevalence of sexually transmitted infections, depending on the social status of the population. *Problems of social hygiene, health care and medical history*. 2018;26(2):103-6.
- Dikke G.B. Pathological vaginal discharge: diagnosis and treatment. *Doctor. Ru*. 2018;6(150):26-9.
- Tiutiunnik V.L., Veresova A.A., Sirotkina E.A., Kan N.E. Inflammatory diseases of the pelvic organs: basic principles of therapy. *Medical advice*. 2018;12:160-3.
- Eisinger RW, Erbeling E, Fauci AS. Refocusing Research on Sexually Transmitted Infections. *J Infect Dis*. 2020;222(9):1432-34.
- Krakhotkin D.V. 33rd European Congress of the International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI-Europe): A Urologist's Perspective. *Urology Bulletin*. 2019;7(4):69-76.
- Pestrikova T.IU., Iurasov I.V., Iurasova E.A. Inflammatory diseases of the pelvic organs: current trends in diagnosis and therapy (literature review). *Gynecology*. 2018;20(6):35-41.
- Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;245:143-8.
- Montalto GJ. Sexually Transmitted Infections: Prevention, Diagnosis, and Treatment in Primary Care. *Pediatr Ann*. 2019;48(9):e370-e375.
- Alessio C, Nyirjesy P. Management of Resistant Trichomoniasis. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21(9):31.
- Kissinger P, Muzny CA. Treatment recommendations for trichomoniasis in women. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):20-1.
- Meites E, Gaydos CA, Hobbs MM, Kissinger P, Nyirjesy P, Schwebke JR, et al. A Review of Evidence-Based Care of Symptomatic Trichomoniasis and Asymptomatic Trichomonas vaginalis Infections. *Clin Infect Dis*. 2015;61 Suppl 8(Suppl 8):S837-48.
- Unanian A.L., Kossovich Iu.M. Modern approaches to the treatment of patients with chronic endometritis. *Archives of Obstetrics and Gynecology*. V.F.Snegireva. 2016;3(3):141-8.
- Fichorova RN, Morrison CS, Chen PL, Yamamoto HS, Govender Y, Junaid D, et al. Aberrant cervical innate immunity predicts onset of dysbiosis and sexually transmitted infections in women of reproductive age. *PLoS One*. 2020;15(1):e0224359.
- Dikke G.B. Polymicrobial associations in the etiology of inflammatory diseases of the genital organs in women. *obstetrics and gynecology*. 2017;6:151-8.
- Mamchur V.I., Dronov S.N. Terzhinan through the eyes of a pharmacologist: an innovative approach to the treatment of vaginitis of various origins. *Medical aspects of a woman's health*. 2015;9(95):50-7.
- Savicheva A.M., Spasibova E.V. The effect of the combined preparation Terzhinan® on microorganisms isolated from the urogenital tract of women. *In vitro experience*. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(5):21-6.
- Radzinskii V.E., Ordians I.M., Pobedinskaja O.S., Zykov E.V. Experience of using the drug Polygynax in the treatment of vulvovaginitis caused by aerobic and mixed microflora. *Woman's health*. 2016;10(116):45-8.
- Bardova K.O. Possible ways to correct disorders in nonspecific vulvovaginitis. *Clinical immunology. Allergology. Infectology*. 2016;7(96):23-6.
- Khomiak N.V., Mamchur V.I. Vaginitis: Possibilities and Benefits of Combined Local Therapy. *Medical aspects of women's health*. 2019;4/5:46-53.
- Potapov V.A. Local therapy is a modern trend in the treatment of vaginal infections. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016;5(31):68-72.

24. Khrianin A.A., Knorring G.Iu. Modern concepts of bacterial vaginosis. *Gynecology*. 2021;23(1):37-42.
25. Coleman JS, Gaydos CA. Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol*. 2018;56(9):e00342-18.
26. Muzny CA, Schwebke JR. Gardnerella vaginalis: Still a Prime Suspect in the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15(2):130-5.
27. Patterson JL, Stull-Lane A, Girerd PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of Gardnerella vaginalis relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology (Reading)*. 2010;156(Pt 2):392-9.
28. Berezovskaia E.S., Makarov I.O., Gombarg M.A., Borovkova E.I., Chulkova E.A., Arakelian L.A. Biofilms for bacterial vaginosis. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2013;2:34-6.
29. Swidsinski A, Doerffel Y, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Verstraelen H, Vanechoutte M, Lemm V, Schilling J, Mendling W. Gardnerella biofilm involves females and males and is transmitted sexually. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;70(4):256-63.
30. Wang C, Fan A, Li H, Yan Y, Qi W, Wang Y, Han C, Xue F. Vaginal bacterial profiles of aerobic vaginitis: a case-control study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;96(4):114981.
31. Sonthalia S, Aggarwal P, Das S, Sharma P, Sharma R, Singh S. Aerobic vaginitis - An underdiagnosed cause of vaginal discharge - Narrative review. *Int J STD AIDS*. 2020;31(11):1018-27.
32. Han C, Li H, Han L, Wang C, Yan Y, Qi W, Fan A, Wang Y, Xue F. Aerobic vaginitis in late pregnancy and outcomes of pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(2):233-9.
33. Rakhmatulina M.R. Aerobic vaginitis. *Pharmateca: «Clinical guidelines» series*. 2017;1:1-9.
34. Kaambo E, Africa C, Chambuso R, Passmore JS. Vaginal Microbiomes Associated With Aerobic Vaginitis and Bacterial Vaginosis. *Front Public Health*. 2018;6:78.
35. Tikhomirov A.L., Sarsaniia S.I. Clinical examples of effective therapy for vulvovaginal candidiasis. *Breast cancer. Mother and child*. 2019;2(2):155-9.
36. Rakhmatulina M.R. Urogenital candidiasis. *Pharmateca: series «Clinical guidelines 2017;1:26-32*.
37. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautema-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):e339-e347.
38. Willems HME, Ahmed SS, Liu J, Xu Z, Peters BM. Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(1):27.
39. Rodriguez-Cerdeira C, Gregorio MC, Molares-Vila A, López-Barcenas A, Fabrocini G, Bardhi B, Sinani A, et al. Biofilms and vulvovaginal candidiasis. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019;174:110-25.
40. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258-72.
41. Kuznetsova I.V. Diagnostics and therapy of mixed and recurrent vulvovaginal infections. *Medical alphabet*. 2019;3(25):29-36.
42. Mediannikova I.V. Evaluation of the effectiveness of immunocorrective therapy for colpitis and cervicitis. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2008;7(3):43-7.
43. Khrianin A.A., Reshetnikov O.V. Bacterial vaginosis. A new paradigm. *Obstetrics and gynecology*. 2016;4:130-6.
44. Phillips NA. Recurrent Bacterial Vaginosis: A Recurrent Clinical Dilemma. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019;28(9):1179.
45. Tomás M, Palmeira-de-Oliveira A, Simões S, Martínez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira R. Bacterial vaginosis: Standard treatments and alternative strategies. *Int J Pharm*. 2020;587:119659.
46. Ozyurt E, Toykulyeva MB, Danilyans IL, Morton O, Baktir G. Efficacy of 7-day treatment with metronidazole+miconazole (Neo-Penotran) - a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;74(1):35-43.
47. Paladine HL, Desai UA. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2018;97(5):321-29.
48. Khrianin A.A., Knorring G.Iu. Modern concepts of microorganism biofilms. *Pharmateca*. 2020;6:34-42.
49. Muzny CA, Laniewski P, Schwebke JR, Herbst-Kralovetz MM. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(1):59-65.
50. Paul M, Leibovici L. Combination antimicrobial treatment versus monotherapy: the contribution of meta-analyses. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(2):277-93.
51. Tatarchuk T.F., Kulagina L.V., Petrova G.A., Radchenko V.V., Shaverska V.V., Sorokina A.M., Smirnova O.V. Vaginal discharge syndrome. Problem with many unknowns. *Reproductive endocrinology*. 2020;3(53):102-8.
52. Van Cutsem JM, Thienpont D. Miconazole, a broad-spectrum antimycotic agent with antibacterial activity. *Chemotherapy*. 1972;17(6):392-404.
53. Dubchak A.E., Milevskii A.V. Modern methods of treatment of inflammatory diseases of the cervix in women of reproductive age. *Literature review. Reproductive endocrinology*. 2018;1(39):16-20.
54. Tatarchuk T.F. Evolution of treatment and diagnostic tactics for vaginal discharge syndrome. *Health of Ukraine, thematic issue «Gynecology»*. 2017;4(28):12-3.
55. Neo-Penotran Forte (Neo-Penotran® Forte). Registration certificate UA / 5477/01/01, Annex 3 to the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 2295 від 11.11.2020. [Internet]. Available from: http://optima-ukraine.com.ua/uploads/5/27235-dn_2595_11_11_2020_dod_3.pdf.
56. Instruction MH NEO-PENOTRAN® FORTE, vaginal suppositories, Alvogen Pharma Trading Europe. © Compendium. Date added: 01.04.2021 [Internet]. Available from: <https://compendium.com.ua/info/220383/neo-penotran-sup-sup-forte/>.
57. Borovkova E.I. Modern standards for the treatment of sexually transmitted infections. *Medical advice*. 2014;11:84-9.
58. Dobrokhotova Iu.Eh., Ivanova I.I. The use of a combination of metronidazole and miconazole in the correction of vaginal dysbiosis. *Breast cancer. Mother and child*. 2018;1:82-7.
59. Instructions MZ METRONIDAZOLE vaginal suppositories 0.1 g, Monfarm PAO. © Compendium. Date added: 29.04.2021. [Internet]. Available from: <https://compendium.com.ua/info/166663/metronidazol/>.
60. Markova Eh.A. The effectiveness of the vaginal form of a combination of metronidazole and miconazole nitrate for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Breast cancer. Mother and child*. 2020;3:205-10.
61. Instruction MH MYKONAZOL-DARNITSA cream 20 mg / g, Darnitsa PJSC © Compendium. Date added: 08.04.2021. [Internet]. Available from: <https://compendium.com.ua/info/82726/mikonazol-darnitsa/>.
62. Dukhanin A.S., Semioshina O.E. Rational choice of a vaginal drug: the role of the dosage form. *Breast cancer. Mother and child*. 2019;2(4):314-20.
63. Nemchenko O.I., Terekhova Iu.B. Use of the drug Neo-Penotran® forte for the treatment of urogenital infections during pregnancy. *Gynecology*. 2010;12(3):12-5.
64. Zaveri T, Primrose RJ, Surapaneni L, Ziegler GR, Hayes JE. Firmness Perception Influences Women's Preferences for Vaginal Suppositories. *Pharmaceutics*. 2014;6(3):512-29.
65. Shimanovskii N.L. New opportunities for local effective treatment of mixed vaginal infections using the drug «Neo-Penotran» (500 mg of metronidazole and 100 mg of miconazole nitrate). *Gynecology*. 2003;5(2):77-80.
66. Schwebke JR, Lensing SY, Sobel J. Intravaginal metronidazole/miconazole for the treatment of vaginal trichomoniasis. *Sex Transm Dis*. 2013;40(9):710-4.
67. Bitsadze V.O., Radetskaia L.S. Experience of using a topical combined preparation containing metronidazole and miconazole for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in pregnant women. *Gynecology*. 2016;18(6):56-60.
68. Tibaldi C, Cappello N, Latino MA, Polaro G, Masuelli G, Cavallo F, Benedetto C. Maternal risk factors for abnormal vaginal flora during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;133(1):89-93.
69. Farr A, Kiss H, Hagmann M, Machal S, Holzer I, Kueronya V, Husslein PW, Petricevic L. Role of Lactobacillus Species in the Intermediate Vaginal Flora in Early Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144181.
70. Khrianin A.A., Knorring G.Iu. Modern concepts of microorganism biofilms. *Pharmateca*. 2020;6:34-42.
71. Francois I.E., Cammue B., Borgers M. et al. Azoles: mode of antifungal action and resistance development. Effect of miconazole on endogenous reactive oxygen species production in *Candida albicans*. *Anti-Infective Agents in Med. Chem*. 2006; 5:3-13.
72. Reshetko O.V., Lutsevich K.A., Klimchenko N.I. Pharmacological safety during pregnancy: principles of teratogenesis and teratogenicity of drugs. *Pediatric Pharmacology*. 2016;13(2):105-15.
73. Instruction MZ GAYNOMAX vaginal suppositories 250 mg, Alvogen Pharma Trading Europe. © Compendium. Date added: 08.04.2021 [Internet]. Available from: <https://compendium.com.ua/info/326550/gajnomaks/>.
74. Katkova N.I.U., Guseva O.I., Kachalina O.V. and Other. Treatment of vaginitis during pregnancy. *obstetrics and gynecology*. 2020;4:190-4.
75. Raja IM, Basavareddy A, Mukherjee D, Meher BR. Randomized, double-blind, comparative study of oral metronidazole and tinidazole in treatment of bacterial vaginosis. *Indian J Pharmacol*. 2016;48(6):654-8.
76. Macklaim JM, Clemente JC, Knight R, Gloor GB, Reid G. Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:27799.
77. Kovachev S, Vatcheva-Dobrevskii R. Efficacy of combined 5-nitroimidazole and probiotic therapy of bacterial vaginosis: randomized open trial. *Akush Ginekol (Sofia, Bulgarian)*. 2013;52(3):19-26.
78. Torshin I.I.U., Apollikhina I.A., Baranov I.I. et al. Efficacy and safety of the combination of tinidazole and thioconazole in the treatment of vaginal infections. *obstetrics and gynecology*. 2020;4:214-22.

Стаття надійшла до редакції 24.05.2021

Віддалені наслідки оперативного лікування апоплексії яєчника

О.М. Ішак

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

(раніше – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика), м. Київ

Мета дослідження: визначення віддалених наслідків оперативного лікування апоплексії яєчника з урахуванням факторів ризику виникнення цієї ургентної патології.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 112 жінок (основна група, $n=112$), яких прооперовано з приводу апоплексії яєчника, і 40 пацієнок групи контролю ($n=40$), 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 – $23,6\pm 4,2$ року) і статистично зіставними.

Результати. На підставі аналізу клініко-анамнестичних даних пацієнок, які перенесли оперативне лікування апоплексії яєчника, були визначені основні фактори ризику виникнення даної патології: хронічні захворювання сечовидільної, дихальної і травної систем, генітальний інфантилізм, ретенційні кисти яєчників, хронічний сальпінгоофорит, спричинений інфекціями, що передаються статевим шляхом, порушення менструального циклу за типом гіперполіменореї та/або альгодисменореї, сімейний тромбофілічний анамнез, кровотечі різної локалізації в анамнезі, артифіціальні аборти, дефіцит маси тіла, тютюнопаління. Запропонована нами комплексна двоетапна система реабілітації включала лікувально-профілактичні заходи від гострого періоду апоплексії яєчника до моменту реалізації репродуктивної функції.

Перший етап лікувального комплексу (ранній післяопераційний період) сприяв усуненню наслідків травми яєчника, купіруванню больового синдрому і гіперкоагуляційним змінам системи згортання крові, поліпшенню якості життя у період стаціонарного лікування. Другий етап (через 2 міс після хірургічного лікування) забезпечував відновлення оваріальної функції і баланс ланок системи гемостазу, тим самим готуючи репродуктивну систему жінки до майбутніх виношування вагітності та пологів.

У віддалений післяопераційний період результатом комплексного етапу реабілітації у 23 пролікованих пацієнок стало народження здорових дітей і відсутність акушерських ускладнень у 22 з них.

Заключення. Виявлення і структурування факторів ризику виникнення апоплексії яєчників є важливим етапом для проведення комплексного лікування і профілактики рецидиву даного захворювання. Усунення або зменшення впливу цих факторів сприятиме відновленню репродуктивної системи та покращенню якості життя.

Комплексне оцінювання стану цілісного організму у віддалений післяопераційний період свідчить про необхідність проведення реабілітаційних заходів, спрямованих на підвищення природної резистентності макроорганізму й ефективного відновлення репродуктивної функції.

Ключові слова: апоплексія яєчника, фактори ризику, ургентні стани, віддалені наслідки, оваріальний резерв, невиншування, комплексна система реабілітації.

Long-term consequences of surgical treatment of ovarian apoplexy

O.M. Ishak

The objective: to determine the long-term consequences of surgical treatment of ovarian apoplexy, taking into account the risk factors of this urgent pathology.

Materials and methods. The study included 112 women (main group, $n=112$), who underwent surgery for ovarian apoplexy, and 40 patients in the control group ($n=40$), 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 (mean age was $23,6\pm 4,2$) and statistically comparable.

Results. Based on the analysis of clinical and anamnestic data of patients who underwent surgical treatment of ovarian apoplexy, we identified the main risk factors for this pathology: chronic diseases of the urinary, respiratory and digestive systems, genital infantilism, ovarian retention cysts, chronic salpingo-oophoritis, menstrual disorders by type of hyperpolymenorrhea and/or algodysmenorrhea, family thrombophilic history, bleeding of various localizations in the anamnesis, artificial abortions, weight loss, smoking.

Our proposed comprehensive two-stage rehabilitation system included treatment and prevention measures from the acute period of ovarian apoplexy to the time of reproductive function.

The first stage of the treatment complex (early postoperative period) helped to eliminate the effects of ovarian injury, pain relief and hypercoagulable changes in the blood coagulation system, improving the quality of life during inpatient treatment. The second stage (2 months after surgery) provided the restoration of ovarian function and balance of the hemostasis system, thus preparing a woman's reproductive system for future pregnancy and childbirth.

In the remote postoperative period, the complex stage of rehabilitation in 23 treated patients resulted in the birth of healthy children and the absence of obstetric complications in 22 of them.

Conclusion. Identification and structuring of risk factors for ovarian apoplexy is an important step for comprehensive treatment and prevention of recurrence of this disease. Eliminating or reducing the impact of these factors will help restore the reproductive system and improve quality of life.

A comprehensive assessment of the state of the whole organism in the remote postoperative period indicates the need for rehabilitation measures aimed at increasing the natural resistance of the macroorganism and the effective restoration of reproductive function.

Keywords: *ovarian apoplexy, risk factors, emergencies, long-term consequences, ovarian reserve, miscarriage, comprehensive rehabilitation system.*

Отдаленные последствия оперативного лечения апоплексии яичника

О.Н. Ищак

Цель исследования: определение отдаленных последствий оперативного лечения апоплексии яичника с учетом факторов риска возникновения этой ургентной патологии.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 112 женщин (основная группа, n=112), прооперированных по поводу апоплексии яичника, и 40 пациенток группы контроля (n=40), 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 – 23,6±4,2 года) и статистически сравнимыми.

Результаты. На основе анализа клинико-анамнестических данных пациенток, перенесших оперативное лечение апоплексии яичника, были определены основные факторы риска возникновения данной патологии: хронические заболевания мочевыделительной, дыхательной и пищеварительной систем, генитальный инфантилизм, ретенционные кисты яичников, хронический сальпингоофорит, вызванный инфекциями, передающимися половым путем, нарушения менструального цикла по типу гиперполименореи и/или альгодисменореи, семейный тромбофилический анамнез, кровотечения различной локализации в анамнезе, искусственные аборты, дефицит массы тела, курение.

Предложенная нами комплексная двухэтапная система реабилитации включала лечебно-профилактические мероприятия от острого периода апоплексии яичника до момента реализации репродуктивной функции.

Первый этап лечебного комплекса (ранний послеоперационный период) способствовал устранению последствий травмы яичника, купированию болевого синдрома и гиперкоагуляционным изменениям системы свертывания крови, улучшению качества жизни в период стационарного лечения. Второй этап (через 2 мес после хирургического лечения) обеспечивал восстановление овариальной функции и баланс звеньев системы гемостаза, тем самым готовя репродуктивную систему женщины к будущему вынашиванию беременности и родам.

В отдаленный послеоперационный период результатом комплексного этапа реабилитации у 23 пролеченных пациенток стало рождение здоровых детей и отсутствие акушерских осложнений у 22 из них.

Заключение. Выявление и структурирование факторов риска возникновения апоплексии яичников является важным этапом для проведения комплексного лечения и профилактики рецидива данного заболевания. Устранение или уменьшение влияния этих факторов должно способствовать восстановлению репродуктивной системы и улучшению качества жизни.

Комплексная оценка состояния целостного организма в отдаленный послеоперационный период свидетельствует о необходимости проведения реабилитационных мероприятий, направленных на повышение естественной резистентности макроорганизма и эффективного восстановления репродуктивной функции.

Ключевые слова: *апоплексия яичника, факторы риска, ургентные состояния, отдаленные последствия, овариальный резерв, невынашивание, комплексная система реабилитации.*

У сучасних соціально-економічних умовах однією з найбільш важливих медико-соціальних і клініко-організаційних проблем залишається стан репродуктивного здоров'я жінок. Серед причин, які можуть призвести до значних порушень у репродуктивній системі, особливу роль відіграють гінекологічні захворювання, які потребують хірургічного лікування [1]. Незважаючи на існуючий прогрес і застосування високотехнологічних методів діагностики і лікування, частота ургентних станів, до яких належить й апоплексія яєчника, за останні десятиліття підвищилась у декілька разів [2]. При цьому серед жінок молодого і працездатного віку захворювання має високий рівень поширеності [1].

Відтак медичні і соціальні аспекти вивчення хвороби вимагають пошуку раціональних методів хірургічного лікування, які б дозволили максимально зберегти уражений орган, запобігти розвитку ускладнень і зберегти репродуктивну функцію жінки [3].

Апоплексія яєчника характеризується порушенням цілісності тканини яєчника, що спричинює виникнення кровотечі у черевну порожнину. Частота даної па-

тології серед гінекологічних хворих дорівнює близько 5%, а при тяжкому перебігу потребує екстреного хірургічного втручання у 40% пацієнок [3]. Через відсутність чіткої, притаманної тільки для даної нозології, симптоматики, а також у зв'язку з різноманітністю перебігу хвороби та причин її виникнення, діагностика цього захворювання залишається складним завданням у гінекологічній практиці.

Найчастіше при апоплексії встановлюють діагноз гострого апендициту, а при рясній кровотечі – позаматкової вагітності [4]. 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, тканини його зруйновані, яєчник видаляють (оваріоектомія), якщо ж гематома невелика, видно судину, яка кровоточить, розрив зашивають або виконують клиноподібну резекцію яєчника [2]. Проводять корекцію показників гемодинаміки та гомеостазу шляхом відновлення об'єму циркулюючої крові, адекватної протишокової, антианемічної терапії, зміцнювальних засобів [5].

Фактори ризику виникнення апоплексії яєчника вкрай різноманітні:

- раннє або пізнє менархе,
- вік від 25 до 30 років,
- хронічні запальні захворювання органів малого таза,
- гіпоплазія матки,
- порушення менструального циклу за типом дисменореї і олігоменореї,
- передменструальний синдром,
- раніше перенесені оперативні втручання на органах черевної порожнини і малого таза,
- інфекції, що передаються статевим шляхом,
- ранній початок статевого життя,
- часта зміна статевих партнерів,
- артіфіціальні аборти в анамнезі,
- висока частота використання бар'єрних методів контрацепції,
- стресові ситуації,
- розумова праця,
- тютюнопаління та ін. [6, 7].

Виявлення факторів ризику виникнення апоплексії яєчника є важливим етапом для проведення профілактики зазначеної ургентної патології. Отже, проведений аналіз клініко-анамнестичних даних жінок, які перенесли апоплексію яєчника, набуває своєї актуальності.

Що стосується віддалених наслідків оперативного лікування апоплексії яєчника, то нині у доступній медичній літературі можна знайти небагато спостережень щодо впливу перенесеного захворювання на фертильність жінок, перебіг вагітності і пологів [8]. Результатом хірургічного лікування даної оваріальної патології є зміна концентрації гонадотропних гормонів через погіршення мікроциркуляторного кровообігу навколо домінантного фолікула, спричиненого патологічним процесом, який вже був у наявності, і набутих порушенням в оваріальному судинному басейні, внаслідок чого спотворюється функція яєчника [2].

Так, за деякими даними, у віддалений післяопераційний період спостерігається висока частота ановуляторних циклів з утворенням фолікулярних кіст або лютеїнізацією неовульованих фолікулів з розвитком рецидивів апоплексії яєчника, що підтверджують морфологічні дослідження оваріальної тканини [9]. До того ж відомо, що у пацієнок після перенесеної апоплексії яєчника спостерігається зниження функціональної активності жовтого тіла – недостатність лютеїнової фази, через що їм рекомендується якомога швидше (протягом 1–2 років) реалізувати репродуктивну функцію. Адже через декілька років після оперативного втручання вірогідність настання вагітності різко зменшується, що може стати приводом для проведення ЕКЗ [7].

Аналіз літературних інформаційних джерел щодо ускладнень перебігу вагітності і пологів у пацієнок з апоплексією яєчника виявив дані, згідно з якими у вагітних з цією патологією в анамнезі переважають ускладнення у ранні терміни гестації у формі клінічних проявів мимовільного абортів та/або вагітності, яка не розвинулась. При цьому частота ускладнень у пізні терміни гестації, під час пологів була зіставна із середньопопуляційною [6].

Оцінювання менструальної функції після оперативного лікування протягом 5 років, за деякими дослідженнями, встановило, що після резекції яєчника кількість пацієнок без порушень менструальної функції зростає через 1 рік спостереження в 1,9 разу. Зі збільшенням тривалості спостереження до 4–5 років і більше після оперативного лікування кількість пацієнок з незмінним менструальним циклом зменшилася після лапароскопічної резекції яєчника в 1,1 разу, а кількість вагітностей, що закінчились пологам, зростає після операції з 32% до 40%. Кількість пацієнок, у яких вагітність закінчилася аборт, після операції зменшилася порівняно з доопераційним періодом з 56% до 46% [10].

Незважаючи на те що питання реабілітації пацієнок, які перенесли апоплексію яєчника, з використанням преформованих методів, прогизапального лікування і комбінованої оральної контрацепції у ранній післяопераційний період широко представлені у сучасній медичній літературі, залишаються фрагментарними дослідження щодо віддалених наслідків та комплексних схем реабілітації для відновлення репродуктивної функції. Крім того, бракує даних про структуру гестаційних і післяпологових ускладнень, профілактика яких повинна стати основою прегравідарної підготовки для жінок, які перенесли оперативне лікування апоплексії яєчника в анамнезі. До того ж наявність численних і суперечливих факторів ризику, безумовно, ускладнює діяльність практичного лікаря.

У зв'язку з цим нами була зроблена спроба структурування клініко-анамнестичних даних пацієнок, які перенесли наведений ургентний стан, і подальшого вивчення віддалених наслідків зазначеної патології. Отримані у ході дослідження дані на практиці мають сприяти розробленню реабілітаційних заходів з метою реалізації своєчасної патогенетично обґрунтованої терапії з акцентом на лікуванні у фертильному циклі. Це дасть змогу покращити перинатальні наслідки у цих жінок [5].

Мета дослідження: визначення віддалених наслідків оперативного лікування апоплексії яєчника з урахуванням факторів ризику виникнення цієї ургентної патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети проаналізовано анамнестичні дані 112 пацієнок (n=112), які перенесли оперативне втручання з приводу апоплексії яєчника. В основному це були пацієнтки молодого репродуктивного віку – 25–26 років (середній вік – 23,6±4,2 року), які мали підтверджений інтраопераційно діагноз апоплексії яєчника і надали свою згоду на клінічне дослідження. Термін спостереження тривав від 2 міс до 1 року після оперативного лікування.

За критеріями виключення до дослідження не увійшли пацієнтки, які отримували консервативний курс лікування апоплексії яєчника, мали клінічно значущі захворювання органів малого таза, екстрагенітальну патологію, що потребує медикаментозного лікування або значно впливає на оцінку досліджуваних параметрів, зловикористання, залежність від алкоголю та/або наркотиків, психічне захворювання або недієздатність та інші стани і захворювання, що могли 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 протягом реабілітаційного етапу (2–6 міс після операції). Групи були однорідними за віком і статистично зрівняними.

Математичне і статистичне оброблення отриманих даних виконували за допомогою пакета статистичних програм Microsoft Office Excel і «Statistica». Оцінювання статистичної значущості відмінностей проводили із застосуванням параметричного t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У структурі екстрагенітальної патології у пацієнок, які перенесли оперативне втручання з приводу апоплексії яєчника, превалювали хронічні процеси інфекційної етіології, які локалізувалися у сечовидільній (цистит, пієлонефрит), дихальній (бронхіт) і травній (гастрит) системах ($p < 0,05$). Про наявність інфекційного процесу у ділянці придатків матки свідчили високі відсотки хронічного сальпінгоофориту (40,18%), зумовленого інфекціями, що передаються статевим шляхом (20,53%). На третьому місці серед гінекологічних захворювань – гіпоплазія матки (16,96%), що, за деякими даними, може бути матковим фактором безпліддя і невиношування вагітності [6]. До того ж кожна друга пацієнтка мала дефіцит маси тіла. У пацієнок групи контролю ці показники були у 4–5 разів менші.

Пацієнтки основної групи достовірно частіше мали оперативні втручання в анамнезі: апендектомія – у 21,4% проти 5,0% у групі контролю, резекція яєчника лапаротомічним доступом з приводу попередньої апоплексії яєчника – у 20,54% обстежуваних жінок основної групи. Отримані результати свідчать про наявність в момент ургентного стану попереднього спайкового процесу у черевній порожнині.

Привертає увагу наявність симптомів порушення гемостазу в анамнезі: носові і маткові кровотечі, сімейний тромбофілічний анамнез, прееклампсія під час попередніх вагітностей. Посилення зазначених симптомів виникало внаслідок значно поширеного серед обстежуваних жінок паління – 75,0% в основній групі і 30,0% – у групі контролю.

Репродуктивне здоров'я жінок з апоплексією яєчників характеризувалось дисгормональними порушеннями оваріальної функції, які пов'язані з наявністю ретенційних утворень у яєчниках в анамнезі (60,17%). Нерегулярний менструальний цикл за типом олігоменореї відзначали 13,4% пацієнок основної групи і 7,5% контрольної. Були отримані дані, що гіперполіменорея є характерним типом порушення мен-

струального циклу у пацієнок з апоплексією яєчника – 13,4% проти 2,5% без апоплексії. Альгодисменорею також можна віднести до факторів ризику виникнення зазначеної ургентної патології: 38 (33,9%) випадків проти 6 (15,0%).

Контрацептивна поведінка мала свої особливості. Було встановлено, що жінки з апоплексією яєчника частіше не використовували засоби захисту від настання вагітності – 47,3% проти 25,0% випадків ($p < 0,05$). При цьому в основній групі констатовано великий відсоток артифіціального абортів – 66,1% проти 37,5% відповідно ($p < 0,05$). Однак переривання вагітності на фоні наявних гормональних порушень і запальних змін яєчників при нереалізованій репродуктивній функції також може призводити до патологічних змін гомеостазу жінки [9].

Отже, жінки з хронічними інфекційними процесами генітальної і екстрагенітальної локалізації, з обтяженим гінекологічним анамнезом у формі ретенційних кіст яєчників, з генітальним інфантилізмом у поєднанні з дефіцитом маси тіла, з порушеннями менструального циклу за типом альгодисменореї та/або гіперполіменореї, зі спайковим процесом органів черевної порожнини через оперативні втручання в анамнезі, з обтяженим тромбозом анамнезом і шкідливою звичкою (паління) були віднесені до групи високого ризику розвитку апоплексії яєчника.

Стандартне ведення післяопераційного періоду у пацієнок з апоплексією яєчника наприкінці стаціонарного лікування справляло незначний вплив на усунення глибоких порушень кровообігу у яєчниках, характеризувалося змінами системи згортання крові тромботичного напрямку і супроводжувалося вираженим больовим синдромом.

Після першого етапу реабілітації відзначали позитивну динаміку у більшості пролікованих пацієнок. Зменшилась інтенсивність больового синдрому. Про це 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 – у референтному інтервалі у 97,5% випадків в основній групі проти 80% випадків у групі порівняння ($p < 0,05$). Крім того, відбулася нормалізація показників системи згортання крові – РФМК у 86,6%, фібриногену – у 89,1%, тромбінового часу – у 89,1% випадків ($p < 0,05$).

Констатовано, що після першого етапу реабілітації спостерігалось достовірне поліпшення кровотоку в а.ovarica оперованого яєчника: зниження пульсаційного індексу ($0,67 \pm 0,03$ проти $0,78 \pm 0,03$ у групі контролю; $p < 0,05$) і підвищення максимальної швидкості кровотоку – $17,79 \pm 0,51$ проти $14,72 \pm 0,67$ відповідно ($p < 0,05$).

Отже, проведення першого етапу розробленої системи реабілітації сприяло купіруванню больового синдрому, протизапальній дії, нормалізації кровообігу у ділянці операції.

Після другого етапу реабілітації, через 2–6 міс після оперативного втручання, обмеження у рухливості

тіла матки, об'ємні утворення у ділянці придатків не визначали у жодному випадку в основній групі. Відсутність більшого синдрому у нижніх відділах живота відзначали 79 жінок. Лише у 3 пацієнок, що мали в анамнезі оперативні втручання на органах малого таза, зберігалася хворобливість, що досягала $1,2 \pm 0,52$ бала ($p < 0,05$).

У системі гемостазу спостерігалася гіперкоагуляція перед другим етапом реабілітації. При цьому була виявлена як придбана, так і генетична тромбогенність. Уроджену тромбофілію діагностовано у 45 з 56 обстежених пацієнок. У кожної другої з них виявлені порушення фолатного циклу (52%), що значно частіше загальнопопуляційних показників [6]. При цьому у 13 осіб спостерігалася гіпергомоцистемія – $20,8 \pm 3,3$ мкмоль/л, що призводить до підвищення концентрації D-димерів до $335,8 \pm 42,9$ нг/мл, вкорочення активованого часткового тромбопластинового часу до $21,3 \pm 0,9$ с і тромбінового часу до $13,4 \pm 2,8$ с.

Крім того, виявляли такі генетичні поліморфізми, як мутація Лейдена (4%), мутація у гені протромбіну (4%), тромбоцитарного рецептора фібриногену ITGA2 α_2 -інтегринів (9%) і ITGB3 β_3 -інтегринів (11%), інгібітора активатора плазміногену-1 (7%). Однак ці цифри не перевищували популяційні значення.

У зв'язку з цим нами було запропоновано комплексний персоналізований підхід у процесі другого етапу реабілітації із застосуванням антикоагулянтів, антиагрегантів і/або вітамінів групи В залежно від виявленої мутації, що дозволило привести систему гемостазу до нормокоагуляції. Скоротилися концентрації РФМК до $0,03 \pm 0,009$ г/л ($p < 0,01$), D-димерів – до 198 ± 19 нг/мл ($p < 0,05$), фібриногену – до $3,8 \pm 0,68$ г/л ($p < 0,05$) і подовження активованого часткового тромбопластинового часу до $27 \pm 2,3$ с ($p < 0,05$).

Позитивна динаміка чітко простежувалася і в стані репродуктивної системи. Ультразвукове дослідження органів малого таза із застосуванням доплерометрії продемонструвало, що «тонкий» гравідарний ендометрій, характерний для пацієнок з апоплексією яєчника, не спостерігався після лікування. На відміну від групи контролю, відбулося збільшення довжини ($44,35 \pm 1,3$ мм проти $40 \pm 1,55$ мм), товщини ($40,79 \pm 3,37$ мм проти $31,17 \pm 2,14$ мм), ширини тіла матки ($48,9 \pm 1,64$ мм проти $44,14 \pm 1,3$ мм) до нормативних значень ($p < 0,05$). Ультразвукові дані про відповідність М-еха його референтним розмірам у періовуляторний період виявилися дуже важливим результатом після проведеного лікування – $9,46 \pm 0,54$ мм проти $7,27 \pm 0,43$ мм у групі порівняння ($p < 0,05$).

Доплерометричне дослідження свідчило про інтенсифікацію оваріального кровотоку, що спостерігалася після закінчення другого етапу реабілітації. Зафіксовано достовірне зниження пульсаційного індексу в 1,2 разу порівняно з групою контролю – до $0,67 \pm 0,03$ і збільшення максимальної систолічної швидкості кровотоку – до $17,79 \pm 0,51$ ($p < 0,05$).

Тести функціональної діагностики з ультразвуковими даними і результатами гормонального дослідження свідчили про відновлення функції яєчників після другого етапу реабілітації. Овуляція спостеріга-

лася у 79 (96,3%) пацієнок основної групи ($p < 0,001$). Ановуляторний менструальний цикл зберігся лише у 3 (3,7%) жінок, в той час як в групі контролю цей показник досягав 33,3% випадків ($p < 0,01$).

У результаті оперативного лікування апоплексії яєчника виникла нормогонадотропна нормопролактинемічна оваріальна гіпофункція, встановлена лабораторними методами. Після другого етапу реабілітації вдалося досягти референтного значення естрадіолу в основній групі – $73,69 \pm 9,01$ пг/мл проти $43,74 \pm 14,94$ пг/мл у групі контролю ($p < 0,01$). Отримані результати, ймовірно, були наслідком естрогеноподібного і трофічного впливу пелоїдотерапії.

У період прекоцепційної підготовки параметри згортання крові, гормонального і ультразвукового дослідження органів малого таза були приведені до нормативних значень. Настання вагітності планувалося не раніше 6 міс після апоплексії яєчника. У фертильному циклі пацієнтки отримували мінімальне медикаментозне навантаження у формі профілактичної дози фолієвої кислоти і препаратів йоду. Жінки, що мали генетичну схильність до гіперкоагуляції, диференційовано, при підвищених маркерах тромбофілії, отримували лікарські засоби, що впливають на патологічну ланку гемостазу.

Зазначена терапія за наявності показань була продовжена і під час вагітності, яка згодом настала. Зміна способу життя у прекоцепційний і гестаційний періоди також сприяла ефективному відновленню репродуктивної системи, настанню вагітності, її фізіологічному перебігу і сприятливому розродженню у 95,6% випадків.

Проспективне дослідження у пацієнок основної групи після завершення реабілітації встановило, що вагітність настала у 23 жінок через $7,3 \pm 0,8$ міс після оперативного лікування. Решта пацієнок не планували вагітності. Фізіологічний перебіг гестації спостерігався у 95,6% випадків. Пологи ускладнилися лише в одному випадку внаслідок раннього вилиття навколоплідних вод (4,3%) і патологічної крововтрати (4,3%). Усі пацієнтки своєчасно розроджені через природні пологові шляхи. Оцінка новонароджених за шкалою Апгар становила $7,4 \pm 0,4$ бала на першій і $8,7 \pm 0,4$ бала на п'ятій хвилині. Крововтрата у післяпологовий період була у межах $296,6 \pm 30$ мл.

Отже, після хірургічного лікування апоплексії яєчника з метою відновлення репродуктивної функції, на наш погляд, доцільно проводити комплексну двоетапну систему реабілітації, яка включає лікувально-профілактичні заходи від гострого періоду апоплексії яєчника до моменту реалізації репродуктивної функції.

Перший етап запропонованого комплексу, застосований у ранній післяопераційний період, сприяє усуненню наслідків травми яєчника, купіруванню більшого синдрому і гіперкоагуляційним змінам системи згортання крові, поліпшенню якості життя у період стаціонарного лікування. На другому етапі, через 2–6 міс після апоплексії яєчника, забезпечується відновлення оваріальної функції і балансу ланок системи гемостазу, тим самим готуючи репродуктивну систему жінки до майбутнього виношування вагітності та пологів.

У віддалений післяопераційний період комплексний етап реабілітації забезпечував у всіх 23 пролікованих пацієнток народження здорових дітей і відсутність акушерських ускладнень у 22 з них.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз клініко-анамнестичних даних жінок після оперативного лікування апоплексії яєчників свідчить про спільність факторів ризику розвитку даної патології у репродуктивному віці.

2. З метою відновлення репродуктивної функції жінкам після оперативного лікування апоплексії яєчника доцільно проводити комплексну двоетапну систему реабілітації, яка у віддалений післяопераційний період сприятиме:

- відновленню гормональної функції яєчників;
- покращанню оваріального кровообігу;
- реалізації репродуктивної функції у формі настання маткової вагітності, її фізіологічного перебігу і успішного розродження.

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 Srt. *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*

ПОСИЛАННЯ

1. Dubchak Ale, Milevskiy OV, Obeid NM. Causes of surgical treatment of uterine appendages and its consequences in women with infertility. *Women's health*. 2018; 2(128):100-2.
2. Ventskiy BM, Ventskiy IB, Zhabitska LA, Zahorodnia OS, Narytnyk TT, Leush SS. Emergencies in obstetrics and gynecology (handbook). К.: NMU. O.O. Bohomoltsia; 2017. 166 p.
3. Lishchynovska TO, Sytnikova VO, Hladchuk IZ, Nazarenko OI. Morphological aspects of ovarian apoplexy in chronic inflammatory diseases of the female reproductive system. *Odessa medical journal*. 2010;1:41-3.
4. Parashchuk YuS, Hryshchenko MH, Parashchuk Vlu, Safonov RA. Operative gynecology: textbook. way. Kharkiv: Kh-NMU, 2017;132 p.
5. Vdovychenko YuP, Voloshyn OA. Diagnosis and prevention of complications during laparoscopic gynecological operations. *Women's health*. 2015;4(100):72-5.
6. Strakhovetskiy VS. eproductive health of women who have had ovarian apoplexy. *Women's health*. 2009;4:156-8.
7. Ishchak OM, Vdovychenko YuP. Effects of ovarian apoplexy on women's reproductive health. *Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology*. 2018; 2:48-51.
8. Hasparov AS, Ter-Ovakymian AЭ, Khylykevych EH, Kosachenko AH. Ovarian apoplexy and ruptures of ovarian cysts. *M.: MIA*; 2009. 176 p.
9. Sodnomova NV. Morphological aspects of various forms of ovarian apoplexy. *Collection of scientific works of the interregional scientific-practical conference «Actual issues of obstetrics and gynecology»*. Krasnoyarsk; 2015, 55-8.
10. Radzynski VE, Dukhyn AO, Kostyn YN. Reproductive health of women after surgical treatment of gynecological diseases. *Obstetrics and gynecology*. 2006; 4:51-4.

Стаття надійшла до редакції 01.04.2021

Особливості мікробіоценозу статевих шляхів та імунологічного гомеостазу у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки

А.Г. Корнацька, О.В. Трохимович, Г.В. Чубей, М.А. Флаксемберг, Л.В. Стамболи

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

Мета дослідження: визначення особливостей мікробіоценозу статевих шляхів та імунологічного гомеостазу у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки (ЛМ).

Матеріали та методи. Досліджено мікробіоценоз статевих шляхів та імунологічний гомеостаз у 308 жінок з ЛМ віком 23–49 років. До контрольної групи увійшли 30 здорових жінок віком 24–37 років.

Результати. У жінок репродуктивного віку розвиток ЛМ асоціюється зі значним порушенням мікроекології статевих органів, наявністю неспецифічного вагініту та бактеріального вагінозу, підвищенням частоти та концентрації патогенної флори (стафілококів та стрептококів з гемолітичними властивостями, ентеробактерій), ППСШ у формі дво-трикомпонентних асоціацій на тлі відсутності або зниження концентрації захисної мікрофлори.

Вивчення особливостей функціонування імунної системи на локальному рівні за наявності ЛМ свідчить про односпрямовані порушення у стані локального імунітету та зміни протективної функції цервікального слизу в обстежених жінок. Так, за умов наявності ЛМ відзначається суттєва активація місцевих імунологічних факторів, що засвідчується достовірним підвищенням концентрації IgG, IgA та появою IgM у цервікальному слизі у 27,5–32,5 % жінок з ЛМ.

Разом із цим відзначали пригнічення фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів, що проявлялось достовірним зниженням показників активності та інтенсивності фагоцитозу, зі зменшенням їхнього функціонального резерву за результатами НСТ-тесту. Це створює умови для внутрішньоклітинного персистування інфекції, активації та персистенції запального процесу, а відтак – і прогресування захворювання.

Заключення. Отримані дані інформують про порушення мікроекології статевих органів та напруження процесів імуногенезу у жінок із лейоміомою матки. Це свідчить про те, що запальний процес у статевих органах є одним із значущих чинників, які призводять до виникнення та прогресування лейоміоми матки.

Ключові слова: лейоміома матки, мікробіоценоз, імунологічний гомеостаз, репродуктивний вік, НСТ-тест.

Peculiarities of genital tract microbiocenosis and immunological homeostasis in reproductive-age women with uterine leiomyoma

A.H. Kornatska, O.V. Trokhymovych, G.V. Chubei, M.A. Flaksemberh, L.V. Stamboli

The objective: To determine the features of the microbiocenosis of the genital tract and immunological homeostasis and in women of reproductive age with uterine leiomyoma.

Materials and methods. The microbiocenosis of the genital tract and immunological homeostasis of 308 women with uterine leiomyoma aged 23–49 years were studied. The control group included 30 healthy women aged 24–37 years.

Results. In women of reproductive age, the development of uterine leiomyoma is associated with a significant violation of the microecology of the genitals, the presence of nonspecific vaginitis and bacterial vaginosis, increased frequency and concentration of pathogenic flora (staphylococci and streptococci with hemolytic properties, enterobacteria), STIs or reducing the concentration of protective microflora.

The study of the peculiarities of the functioning of the immune system at the local level in the presence of uterine leiomyoma indicates unidirectional disorders in the state of local immunity and changes in the protective function of cervical mucus in the examined women. Thus, under conditions of uterine leiomyoma, there is a significant activation of local immunological factors, as evidenced by a significant increase in the concentration of IgG, IgA and the appearance of IgM in cervical mucus in 27,5–32,5 % of women with uterine leiomyoma. In addition, there was suppression of phagocytic activity of neutrophils, which was manifested by a significant decrease in activity and intensity of phagocytosis, with a decrease in their functional reserve by NRT test, which creates conditions for intracellular persistence of infection, activation and persistence of inflammatory progression.

Conclusions. The obtained data indicate a violation of the microecology of the genitals and the intensity of immunogenesis in women with uterine leiomyoma, which indicates that the inflammatory process of the genitals is one of the significant factors that lead to the emergence and progression of uterine leiomyoma.

Keywords: uterine leiomyoma, microbiocenosis, immunological homeostasis, reproductive age, NRT test.

Особенности микробиоценоза половых путей и иммунологического гомеостаза у женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки

А.Г. Корнацкая, О.В. Трохимович, Г.В. Чубей, М.А. Флаксемберг, Л.В. Стамболи

Цель исследования: определение особенностей микробиоценоза половых путей и иммунологического гомеостаза у женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки (ЛМ).

Материалы и методы. Исследовано микробиоценоз половых путей и иммунологический гомеостаз у 308 женщин с ЛМ в возрасте 23–49 лет. В контрольную группу вошли 30 здоровых женщин в возрасте 24–37 лет.

Результати. У жінок репродуктивного віку розвиток ЛМ асоціюється з значительним порушенням мікроекології статевих органів, наявністю неспецифічного вагініти та бактеріального вагінозу, підвищенням частоти та концентрації патогенної флори (стафілококів та стрептококів з гемолітичними властивостями, ентеробактерій), ИППП у формі двох-трикомпонентних асоціацій на фоні відсутності або зниження концентрації захисної мікрофлори.

Вивчення особливостей функціонування імунної системи на локальному рівні при наявності ЛМ свідчить про односторонні порушення в стані локального імунітету та зміні протективної функції цервікального слизу у досліджуваних жінок. Так, при наявності ЛМ відзначається суттєва активація місцевих імунологічних факторів, що підтверджується достовірним підвищенням концентрації IgG, IgA та появою IgM в цервікальному слизу у 27,5–32,5 % жінок з ЛМ.

Враховуючи те, що відзначається зниження фагоцитарної активності нейтрофілів гранулоцитів, що проявлялось достовірним зниженням показателів активності та інтенсивності фагоцитозу, з урахуванням їх функціонального резерву за результатами НСТ-тесту. Це створює умови для внутриклеточного персистування інфекції, активації та персистенції запального процесу, а отже – і прогресування захворювання.

Висновок. Отримані дані інформують про порушення мікроекології статевих органів та активацію процесів імунітету у жінок з лейоміомою матки. Це свідчить про те, що запальний процес в статевих органах є одним з значимих факторів, які призводять до виникнення та прогресуванню лейоміоми матки.

Ключові слова: лейоміома матки, мікробіоценоз, імунологічний гомеостаз, репродуктивний вік, НСТ-тест.

В останні роки отримані нові факти, що стосуються патогенезу міоми матки. Як встановили дослідження, міома матки може формуватися у відповідь на пошкодження міометрія запальними, механічними та іншими факторами. Запропоновано гіпотезу про можливу роль мікробного фактора у порушенні процесів проліферації і диференціювання тканини міометрія. Тригером цих процесів, як вважають дослідники, може бути вогнище інфекційного запалення [1–3].

Разом із цим, увагу науковців привертає вивчення функціонального стану клітин імунної системи за умов наявності міоми матки. Проте стан як системного, так і локального імунітету у даного контингенту пацієнток залишається маловивченим, а саме – імунні процеси, що перебігають на системному рівні та у тканинах пухлини, перитонеальній рідині та інтактному міометрії. Дані про наявність різних субпопуляцій лімфоцитів у крові у хворих з міомою матки досить суперечливі [4–6].

Згідно з літературними даними, у генезі міоми матки значну роль відіграють зміни імунологічної реактивності організму, особливо за наявності хронічних вогнищ інфекції. Провідні зміни імунної системи за умов наявності лейоміоми матки (ЛМ) полягають у депресії Т- та В-ланок імунітету, що, на думку авторів, створює сприятливий фон для розвитку пухлин у гормонозалежних органах. Деякі автори зазначають, що ЛМ супроводжується порушеннями гуморального імунітету, які мають вторинний характер [7–8].

Усе, наведене вище, свідчить про те, що і інфекція може бути одним з тригерних механізмів порушення регуляції клітинного росту, оскільки існує тісний взаємозв'язок між наявністю вогнища інфекції, імунними реакціями і продукуванням цитокінів. Одним з ключових механізмів є, можливо, здатність інфекції посилювати кластогенний та онкогенний ефект, змінювати рівень імунологічної відповіді макроорганізму.

Отже, визначення особливостей системного та локального імунітету у жінок з ЛМ на тлі запальних захворювань статевих органів є досить актуальним з метою уточнення їхнього значення у генезі захворювання та розроблення ефективних методів лікування пухлинного процесу у міометрії.

Мета дослідження: визначення особливостей мікробіоценозу статевих шляхів та імунологічного гомеостазу у жінок репродуктивного віку з ЛМ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 308 жінок з ЛМ віком 23–49 років, які були розподілені на дві групи. До основної (1-ї) групи увійшли 192 жінки із ЛМ, яким було проведено хірургічне лікування (ХЛ). До порівняльної (2-ї) групи – 116 жінок із ЛМ, яким проводили гормонотерапію.

До контрольної (3-ї) групи увійшли 30 здорових жінок віком 24–37 років.

Проведення мікробіологічних аналізів та облік результатів здійснювали згідно з Наказом № 234 МОЗ України від 10.05.2007 р. та іншими нормативними документами. Для інтегрального оцінювання біоценозу використовували класифікацію Є.Ф. Кіри (метод бактеріоскопії).

Для висіву слизу піхви використовували наступні диференційно-діагностичні середовища: кров'яний агар, жовточко-сольовий агар, середовища Ендо, Сабуро, середовище MRS для лактобацил. Таксономічне положення мікроорганізмів визначали відповідно до «Визначника бактерій Берджі». Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за їхніми культуральними та морфологічними ознаками.

Гарднерельоз діагностували методом бактеріоскопії шляхом забарвлення мазків за Романовським з подальшим підрахуванням «ключових» клітин, постановкою амінового тесту, визначенням рН.

Діагностику хламідіозу, уреоплазмозу, мікоплазмозу, герпесу та цитомегаловірусу здійснювали люмінесцентним методом за допомогою наборів «Хлам-Скан», «Уреа-Скан», «Міко-Скан», «Герпес-Скан» та «ЦМВ-Скан».

Дослідження імунного статусу проводили у венозній крові та цервікальному слизу. Оцінювання киснезалежної метаболічної активності фагоцитарних клітин проводили із застосуванням тесту-відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) у мікромодифікації за методикою [20]. Для визначення резервних можливостей системи крові реакцію ставили у двох варіантах – спонтанний (СП) і стимульований (СТ) НСТ-тест з розрахунком показника фагоцитарного резерву (ФР). У якості стимулятора використовували ліпополісахарид *E.coli* 0,55 в концентрації 20 мкг/мл. Активність (відсоток фагоцитозу) та інтенсивність (індекс фагоцитозу) нейтрофілів лейкоцитів визначали у лабораторних умовах за методикою [22].

Концентрацію імуноглобулінів (Ig) А, М, G у сироватці крові та цервікальному слизу визначали методом

радіальної імунодифузії у гелі за G. Manchini (1965 р.) з використанням антисироваток до окремих класів імуноглобулінів. Цервікальний слиз брали цитоціткою, вміщували у сухі пластикові пробірки і зберігали до дослідження при $t -20^{\circ}\text{C}$. Додатково у цервікальному слизі визначали секреторний IgA (sIgA) аналогічним методом з використанням відповідної антисироватки виробництва ЦНДІ вакцин та сироваток ім. І.І. Мечникова (Росія).

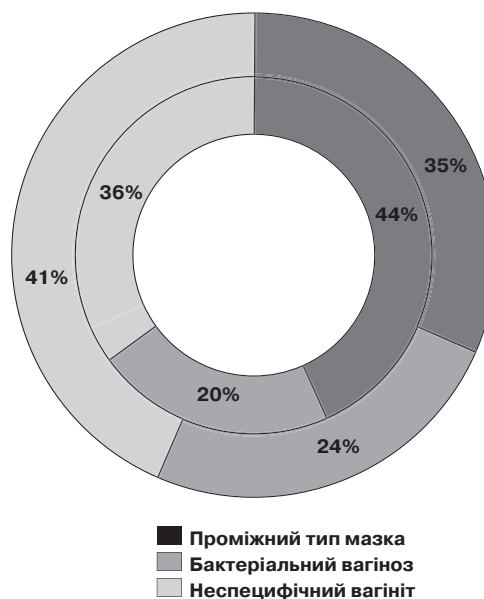
Концентрацію лізоциму у сироватці крові та цервікальному слизі визначали за методикою Н.С. Мотавкіної (1979) із застосуванням сухого порошку однододової культури *Micrococcus lysodeiticus* Олайнського заводу бакпрепаратів (Литва).

Отримані цифрові дані обробляли з використанням статистичних програм Excel Microsoft Office 2003 із застосуванням методів варіаційної статистики. Для порівняння показників з нормальним характером розподілення використовували t -критерій Стьюдента з поправкою Бонферроні. Статистично значущими вважали відмінності на рівні, що був не нижчий за 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час вивчення стану мікробіоценозу у жінок із ЛМ методом бактеріоскопії були виявлені дисбіотичні порушення. Так, проміжний тип мазка було діагностовано у 85 хворих, що становило 44,3 %, основної групи та у 40 жінок, або 34,5 %, – у групі порівняння. Стан слизової оболонки піхви у пацієнток з проміжним типом мазка характеризувався незначним зниженням рівня захисної мікрофлори та підвищенням реєстрації транзиторних мікроорганізмів та грибів роду *Candida*. Кількість лейкоцитів не досягала значних показників та коливалась у межах 10–20 у полі зору.

У більшості обстежених хворих обох груп дисбіотичні стани проявлялись неспецифічним вагінітом та



Основні варіанти порушень мікробіоценозу статевих шляхів у жінок з ЛМ, %

бактеріальним вагінозом. Так, у жінок 1-ї групи неспецифічний вагініт виявлено у 68 (35,4 %) пацієнток, а вагіноз – у 39 хворих, або 20,3 %. У хворих 2-ї групи ці показники відповідно становили 48 (41,1 %) жінок та 28 хворих, або 24,1 % (рисунок).

У жінок з бактеріальним вагінозом дисбіотичні зміни полягали у зниженні або повній відсутності резидентної мікрофлори (*Lactobacillus* spp. та *Bifidobacterium* spp.), яка у нормі забезпечує колонізаційну резистентність цього біотопа на фоні заміщення її низкою представників транзиторної мікрофлори: аеробами та анаеробами (*Gardnarella*). Порушення слизової оболонки у хворих з неспецифічним вагінітом проявлялись збільшенням кількості лейкоцитів (30–100 у полі зору) та виявленням у мазках значної кількості грампозитивних коків (стафілококи, стрептококи), грамнегативних паличок та грибів роду *Candida*.

Вивчення видового складу мікрофлори статевих шляхів мікробіологічним методом у пацієнток з ЛМ свідчить про негативні зміни стану мікроекології (табл. 1). Так, серед виділеної мікрофлори з найвищою частотою реєстрували представників кокової мікрофлори, що мала патогенні властивості, а саме: стафілокок епідермальний з гемолітичними властивостями – у 83 (43,2 %) жінок 1-ї групи та у 55 (47,4 %) хворих 2-ї групи, що було достовірно частіше, ніж у здорових жінок (1 випадок, або 3,3 %; $p < 0,05$).

До складу представників кокової мікрофлори, виділеної зі статевих шляхів, також входили стрептококи, найчастіше *Str. faecalis* – саме його виявляли у 56 (29,2 %) хворих основної групи та у 27 пацієнток, або 23,3 %, у групі порівняння.

Значну частку у складі бактеріального спектра піхвової мікрофлори становили ентеробактерії, що свідчило про виражені форми дисбіозу. Найчастіше серед

Таблиця 1

Видовий склад мікрофлори статевих шляхів жінок з ЛМ, абс. число (%)

Вид мікроорганізмів	1-а група, n=192	2-а група, n=116	3-я група, n=30
<i>St. epidermidis</i>	20 (10,4)	14 (12,1)	3 (10,0)
<i>St. epidermidis</i> (гем)	83 (43,2)*	55 (47,4)*	1 (3,3)
<i>St. saprophyticus</i>	9 (4,7)*	5 (4,3)*	5 (16,7)
<i>St. aureus</i>	4 (2,1)	2 (1,7)	0 (0)
<i>Str. viridans</i>	33 (17,2)	9 (7,8)	3 (10,0)
<i>Str. faecalis</i>	56 (29,2)	27 (23,3)	4 (13,3)
<i>Str. agalactiae</i>	13 (6,8)	9 (7,8)	2 (6,7)
<i>Corynebacterium</i>	29 (15,1)	11 (9,5)	3 (10,0)
<i>E. coli</i>	42 (21,9)	25 (21,6)	2 (6,7)
<i>Enterobacter</i> spp.	16 (8,3)	5 (4,3)	2 (6,7)
<i>Klebsiella</i> spp.	11 (5,7)	5 (4,3)	1 (3,3)
Гриби роду <i>Candida</i>	58 (30,2)*	25 (21,6)	2 (6,7)
<i>Lactobacillus</i> spp.	51 (26,6)*	32 (27,6)*	15 (50,0)

Примітка. * – Різниця достовірна порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Таблиця 2
Кількісні показники мікробіоценозу статевих шляхів у жінок з ЛМ, Іg КУО/мл

Мікроорганізм	1-а група, n=192	2-а група, n=116	3-я група, n=30
St. epidermidis	2,38±0,38'	2,17±0,17'	3,21±0,11
St. epidermidis (гем)	3,70±0,18'	3,92±0,22'	2,28±0,12
St. saprothiticus	2,51±0,25'	3,01±0,18	3,80±0,37
St. aureus	4,11±0,19'	4,21±0,24*	0
Str. viridans	2,53±0,31	2,25±0,36	2,11±0,15
Str. faecalis	3,00±0,24	3,51±0,36'	2,44±0,27
Str. agalactiae	2,81±0,49	3,75±0,63	2,51±0,36
Corynebacterium	2,39±0,31	2,41±0,94	2,81±0,54
E. coli	3,33±0,44	3,46±0,39	3,02±0,53
Enterobacter spp.	2,86±0,40#	5,11±0,23'	2,43±0,16
Klebsiella spp.	3,20±0,49	3,41±0,51	2,93±0,43
Гриби роду Candida	2,89±0,40	3,64±0,54	2,51±0,32
Lactobacillus spp.	3,96±0,35'	3,56±0,39'	6,88±0,54

Примітки: 1. # – Різниця достовірна порівняно з 2-ю групою (p<0,05);
2. * – Різниця достовірна порівняно з контрольною групою (p<0,05).

ентеробактерій висівали E. coli – у 42 (21,9 %) хворих у 1-й групі та у 25 жінок, або 21,6 %, у 2-й групі.

При обстеженні жінок із ЛМ зареєстровано підвищення частоти висівання грибів роду Candida: у 58 (30,2 %) хворих в 1-й групі та у 25 (21,6 %) пацієнток в 2-й групі, причому різниця є достовірною (p<0,05).

Що стосується нормальної мікрофлори, то її виявляли достовірно рідше порівняно зі здоровими жінками. Так, St. saprothiticus виявлено всього у 9 (4,7 %) пацієнток у 1-й групі та у 5 (4,3 %) хворих у 2-й групі проти 5 жінок у 3-й групі, що становило 16,7 % (p<0,05). Lactobacillus spp. виявлено всього у 51 (26,6 %) хворої у 1-й групі та у 32 (27,6 %) пацієнток у 2-й групі проти 15 жінок, або 50 %, серед здорових (p<0,05).

Щодо кількісного складу показників контамінації піхви потенційно патогенною мікрофлорою, то слід зазначити, що у більшості обстежених її концентрація становила Іg 2,0 КУО/мл – Іg 5,0 КУО/мл (табл. 2).

При цьому патогенну флору виявляли у достовірно вищих концентраціях порівняно зі здоровими жінками. Так, середня концентрація St. epidermidis з гемолітичними властивостями у жінок з ЛМ становила 3,70±0,18 КУО/мл у 1-й групі та 3,92±0,22 КУО/мл у 2-й групі проти 2,28±0,12 КУО/мл у здорових (p<0,05).

St. aureus виявляли у жінок з ЛМ у високих концентраціях (4,11±0,19 КУО/мл та 4,21±0,24 КУО/мл відповідно) проти жодного випадку серед здорових жінок.

Ентеробактерії у високих концентраціях, що свідчило про значні порушення у мікроекології статевих шляхів, виявлено у жінок групи порівняння: Str. faecalis 3,51±0,36 КУО/мл, що було достовірно вище показника здорових жінок – 2,44±0,27 КУО/мл (p<0,05). Enterobacter spp. у даній групі виявлено у концентрації 5,11±0,23 КУО/мл, що було достовірно вище порівняно з жінками основної групи – 2,86±0,40 КУО/мл та здоровими – 2,43±0,16 КУО/мл (p<0,05).

Що стосується нормальної мікрофлори, то тут спостерігається протилежна картина. Так, середня концентрація St. epidermidis у здорових була достовірно вищою (p<0,05) порівняно з жінками з ЛМ і становила 3,21±0,11 КУО/мл проти 2,38±0,38 КУО/мл у 1-й групі та 2,17±0,17 КУО/мл у 2-й групі. St. saprothiticus у достовірно нижчих концентраціях висівали у жінок основної групи порівняно зі здоровими, а саме – 2,51±0,25 КУО/мл проти 3,80±0,37 КУО/мл (p<0,05). Також у два рази нижчими були кількісні показники висівання Lactobacillus spp. у жінок з ЛМ (3,96±0,35 КУО/мл та 3,56±0,39 КУО/мл по групах обстежених відповідно) проти здорових (6,88±0,54 КУО/мл; p<0,05).

З інфекцій, що передаються статевим шляхом, найчастіше виявляли уреаплазмоз: у 53 (27,6 %) жінок в основній групі та у 44 (37,9 %) хворих групи порівняння. Мікоплазмоз діагностовано у 14 (7,3 %) жінок 1-ї групи та у 6 (5,2 %) пацієнток 2-ї групи. А хламідіоз достовірно частіше виявляли у хворих основної групи, а саме – у 32 хворих, що становило 16,7 %, проти 8 жінок, або 6,9 %, у групі порівняння (p<0,05).

Що стосується виявлення вірусних інфекцій, то у хворих 1-ї групи достовірно частіше порівняно з жінками 2-ї групи виявляли цитомегаловірус (102 жінки (53,1 %) та 32 хворі (27,6 %) відповідно) і папіломавірус (44 пацієнтки (22,9 %) проти 7 хворих, або 6,0 %). Тоді як наявність вірусу герпесу 2-го типу частіше встановлено у жінок групи порівняння, а саме – у 65 жінок, або 56,0 %, проти 72 хворих, або 37,5 %, в основній групі (p<0,05).

Слід також відзначити, що тільки у 32 хворих основної групи, що становило 16,7 %, та у 9 жінок групи порівняння, або 7,8 %, виявляли один вид умовно-патогенних або патогенних мікроорганізмів. Тоді як асоціації з двох збудників встановлено у 74 (38,5 %) хворих основної групи та у 50 (43,1 %) пацієнток групи

Таблиця 3

Показники фагоцитозу та НСТ-тесту у периферійній крові хворих по групах

Група	n	Фагоцитоз		НСТ-тест	
		Активність, %	Інтенсивність, ум. од.	СП, %	СТ, %
1-а	40	31,4±2,8'	7,0±0,3'	21,6±1,7	31,5±2,1'
2-а	40	34,2±4,6'	6,8±0,4'	18,4±1,6	27,5±1,8'
3-я	30	70,2±2,3	9,5±0,5	20,0±1,3	46,0±3,2

Примітка. * – Різниця достовірна щодо показників жінок контрольної групи; p<0,05.

Концентрації IgG, IgA, IgM та лізоциму у сироватці крові обстежених хворих по групах, г/л

Група	n	IgG	IgA	IgM	Лізоцим
1-а	40	12,38±0,41*	3,74±0,26*	1,36±0,31	0,042±0,009*
2-а	40	12,74±0,38*	3,15±0,18*	1,33±0,24	0,053±0,004*
3-я	30	9,5±0,20	1,60±0,10	1,60±0,20	0,018±0,002

Примітка. * – Різниця достовірна щодо показників жінок контрольної групи, $p < 0,05$.

порівняння. І майже у кожній другій обстеженій жінки з ЛМ діагностували поєднання трьох і більше збудників запальних процесів, а саме – у 86 хворих 1-ї групи, що становило 44,8 %, та у 57 пацієток, або 49,1 %, 2-ї групи.

Отже, згідно з отриманими даними, ЛМ розвивається на фоні значного порушення мікроекології статевих органів, яке проявлялося у більшості хворих наявністю неспецифічного вагініту та бактеріального вагінозу, підвищення частоти та концентрації патогенної флори (стафілококів та стрептококів з гемолітичними властивостями, ентеробактерій), ППСШ (уреаплазмоз, хламідіоз, вірусні інфекції) у формі дво-трикомпонентних асоціацій та відсутністю або низькою концентрацією нормальної мікрофлори. При цьому для хворих основної групи більш характерна вища частота хламідіозу, цитомегало- та папіломавірусу, тоді як у групі порівняння достовірно частіше виявляли вірус герпесу 2-го типу та ентеробактерії.

Вивчення системного та місцевого імунітету у жінок із ЛМ виявило низку особливостей порівняно з контролем.

З метою оцінювання стану фагоцитарної системи та можливої участі фагоцитуючих клітин у патогенезі захворювання визначено активність та інтенсивність фагоцитозу і проведено НСТ-тест. Як видно з наведених у табл. 3 даних, у жінок обох досліджуваних груп було встановлено пригнічення фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів, що характеризувалося достовірним зниженням функції їхнього поглинання (за показниками активності фагоцитозу) майже у два рази – до 31,4±2,8 % у 1-й групі та до 34,2±4,6 % у 2-й групі проти 70,2±2,3 % у контрольній групі ($p < 0,05$). Виявлено також достовірне зниження показника інтенсивності фагоцитозу у пацієток обох обстежуваних груп – до 7,0±0,3 ум.од. у жінок 1-ї групи та до 6,8±0,4 ум.од. у пацієток 2-ї групи проти 9,5±0,5 ум. од. у здорових жінок ($p < 0,05$).

Проведення спонтанного НСТ-тесту у жінок обох досліджуваних груп не виявило суттєвої різниці його показників порівняно з контролем: у 1-й групі – 21,6±1,7 %, у 2-й групі – 18,4±1,6 % проти 20,0±1,3 % у контрольній групі.

При проведенні стимульованого СТ НСТ-тесту було встановлено достовірне зниження показників як у 1-й – 31,5±2,1 %, так і у 2-й групі – 27,5±1,8 % порівняно із показником контрольної групи – 46,0±3,2 % ($p < 0,05$).

Виявлені зміни свідчили про наявність суттєвих порушень функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів у жінок з ЛМ, що проявлялось достовірним зниженням активності та інтенсивності фаго-

цитозу (фаза поглинання) при збереженні фізіологічної здатності перетравлювати мікроорганізми (дані спонтанного НСТ-тесту). Проте виявлене достовірне зменшення потенційної здатності нейтрофільних гранулоцитів до завершення фагоцитозу (про що свідчать результати стимульованого НСТ-тесту), їхнього функціонального резерву є доказом недостатності системи фагоцитозу у цілому.

Аналіз вмісту специфічних та неспецифічних факторів системного імунітету у жінок основної групи та групи порівняння встановив його суттєві порушення.

Отже, середній показник концентрації IgG у сироватці крові жінок 1-ї групи становив 12,38±0,41 г/л, у 2-й групі – 12,74±0,38 г/л проти 9,5±0,20 г/л у контрольній групі; $p < 0,05$ (табл. 4).

Сироваткові концентрації IgA у жінок 1-ї та 2-ї груп становили відповідно 3,74±0,26 г/л та 3,15±0,18 г/л, що достовірно перевищувало показник 3-ї групи – 1,60±0,10 г/л ($p < 0,05$). Разом із цим було встановлено, що середні показники концентрацій IgM у сироватці крові не відрізнялись від показника 3-ї групи та відповідно становили у 1-й групі 1,36±0,31 г/л, у 2-й групі – 1,33±0,24 г/л при 1,60±0,20 г/л у 3-й групі.

Аналіз вмісту основного бактерицидного фактора біологічних рідин – лізоциму засвідчив, що його концентрації у сироватці крові жінок 1-ї та 2-ї груп були достовірно вищими за аналогічний показник контрольної групи. Так, середні показники концентрації лізоциму у жінок 1-ї групи становили 0,042±0,009 г/л, у жінок 2-ї групи – 0,053±0,004 г/л проти 0,018±0,002 г/л у здорових жінок (див. табл. 4).

Дослідження місцевого імунітету, а саме – вивчення концентрацій sIgA, основних класів імуноглобулінів та лізоциму у цервікальному слизі обстежених жінок, також встановило особливості імунного гомеостазу.

Було виявлено достовірне збільшення концентрації IgG у цервікальному слизі жінок 1-ї та 2-ї груп порівняно із контролем. У жінок 1-ї групи середній показник концентрації IgG становив 0,82±0,14 г/л, у пацієток 2-ї групи – 1,31±0,35 г/л проти 0,17±0,02 г/л у жінок контрольної групи; $p < 0,05$ (табл. 5).

Разом із цим, спостерігалось достовірне збільшення концентрації IgA у жінок 1-ї групи стосовно показника здорових жінок, що становило 0,25±0,06 г/л проти 0,12±0,02 г/л відповідно, а у 2-й групі – 0,18±0,07 г/л ($p < 0,05$).

Вивчення концентрації sIgA у цервікальному слизі жінок 1-ї та 2-ї груп не встановило достовірних відхилень порівняно із показником контрольної групи: відповідно 0,58±0,26 г/л та 0,72±0,14 г/л при 0,62±0,12 г/л у контролі (див. табл. 5).

Концентрації sIgA, IgG, IgA, IgM та лізоциму у цервікальному слизі в обстежених жінок по групах, г/л

Група	n	sIgA	IgG	IgA	IgM	Лізоцим
1-а	40	0,58±0,26	0,82±0,14*	0,25±0,06*	0,38±0,11	0,17±0,04
2-а	40	0,72±0,14	1,31±0,35*	0,18±0,07	0,35±0,09	0,19±0,05
3-я	30	0,62±0,12	0,17±0,02	0,12±0,02	-	0,17±0,03

Примітка. * – Різниця достовірна щодо показників жінок 3-ї групи; $p < 0,05$.

Привертало увагу те, що у цервікальному слизі в 11 (27,5%) жінок 1-ї групи та у 13 (32,5%) жінок 2-ї групи виявлено IgM у досить високих концентраціях, що у середньому становили 0,38±0,11 г/л та 0,35±0,09 г/л відповідно. Слід зауважити, що у жінок контрольної групи у цервікальному слизі IgM не виявляли в жодному випадку. Отже, поява високих концентрацій IgM в обстежених пацієнток свідчила про наявність гострого або загострення хронічного запального процесу у статевих органах.

Аналіз середнього показника концентрацій лізоциму у цервікальному слизі обстежених пацієнток не виявив суттєвих відмінностей порівняно зі здоровими жінками. Відтак, концентрація лізоциму у цервікальному слизі жінок 1-ї групи становила 0,17±0,04 г/л, жінок 2-ї групи – 0,19±0,05 г/л при 0,17±0,03 г/л у контролі.

Отже, під час вивчення стану системного та локального імунітету у жінок з ЛМ було встановлено, що дана патологія перебігає на тлі суттєвих порушень функціонування імунної системи. Це полягало в активації специфічних та неспецифічних факторів гуморального імунітету, у достовірному підвищенні сироваткових концентрацій IgG, IgA та лізоциму порівняно з показниками здорових жінок.

ВИСНОВКИ

У жінок репродуктивного віку розвиток лейоміоми матки (ЛМ) асоціюється зі значним порушенням мікроекології статевих органів, наявністю неспецифічного вагініту та бактеріального вагінозу, підвищенням частоти та концентрації патогенної флори (стафілоко-

ків та стрептококів з гемолітичними властивостями, ентеробактерій), ППСШ у формі дво-трикомпонентних асоціацій на тлі відсутності або зниження концентрації захисної мікрофлори.

Результати вивчення особливостей функціонування імунної системи на локальному рівні за наявності ЛМ свідчать про односпрямовані порушення у стані локального імунітету та зміни протективної функції цервікального слизу в обстежених жінок. Так, за умов наявності ЛМ відзначається суттєва активація місцевих імунологічних факторів, що засвідчується достовірним підвищенням концентрацій IgG, IgA та появою IgM у цервікальному слизі у 27,5–32,5% жінок з ЛМ.

У жінок з ЛМ відзначалось пригнічення фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів, що проявлялось достовірним зменшенням показників активності та інтенсивності фагоцитозу, зі зниженням їхнього функціонального резерву за результатами НСТ-тесту. Незавершений фагоцитоз за наявності ЛМ зумовлює порушення процесів елімінації патогенних збудників з організму, створює умови для внутрішньоклітинного персистування інфекції, активації та персистенції запального процесу, а відтак – і прогресування захворювання.

Отримані дані інформують про порушення мікроекології статевих органів та напруження процесів імуногенезу у жінок із ЛМ. Це свідчить про те, що запальний процес у статевих органах є одним зі значущих чинників, які призводять до виникнення та прогресування ЛМ.

Відомості про авторів

Корнацька Алла Григорівна – Відділення оперативної реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-47-41. *E-mail: alla.kornatska@gmail.com*

<https://orcid.org/0000-0001-6638-6426>

Трохимович Ольга Віталіївна – Відділення планування сім'ї ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (099) 411-22-00. *E-mail: o.trohimovych@gmail.com*

<https://orcid.org/0000-0001-7423-528>

Чубей Галина Валеріївна – Відділення планування сім'ї ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, Україна, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-38-61. *E-mail: chubey.galina@gmail.com*

orcid.org/0000-0001-5425-6739

Флаксемберг Майя Аркадіївна – Відділення гінекології Хмельницького обласного перинатального центру, 29000, м. Хмельницький, вул. Пілотська, 1; тел.: (0382) 65-76-81. *E-mail: flaksemberg.maja@gmail.com*

<https://orcid.org/0000-0002-7419-0180>

Стамболі Людмила Веніамінівна – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (050) 595-74-50. *E-mail: Stamboli.Ludmila@gmail.com*

<https://orcid.org/0000-0001-5935-3124>

Information about the author

Kornatska Alla H. – SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician 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

Trokhymovych Olha V. – State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», 04050, Kyiv, str. Platona Mayborody, 8; tel.: (099) 411-22-00. *E-mail: o.trokhimovych@gmail.com*

<https://orcid.org/0000-0001-7423-528>

Chubei Galyna V. – SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician 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

Flaksemberh Maiia A. – Khmelnytskyi Regional Perinatal Center, 29000, Khmelnytskyi, 1 Pilotskaia Street; tel.: (0382) 65-76-81. *E-mail: flaksemberg.maja@gmail.com*
orcid.org/0000-0002-7419-0180

Stamboli Lyudymila V. – SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», 04050, Kyiv, 8 Platona Mayborody Str.; tel.: (050) 595-74-50. *E-mail: Stamboli.Ludmila@gmail.com*
<https://orcid.org/0000-0001-5935-3124>

Сведения об авторах

Корнацкая Алла Григорьевна – Отделение оперативной реабилитации репродуктивной функции женщин ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-47-41. *E-mail: alla.kornatska@gmail.com*

<https://orcid.org/0000-0001-6638-6426>

Трохимович Ольга Витальевна – Отделение планирования семьи ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (099) 411-22-00. *E-mail: o.trokhimovych@gmail.com*

<https://orcid.org/0000-0001-7423-528>

Чубей Галина Валерьевна – Отделение планирования семьи 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

Флаксемберг Майя Аркадьевна – Отделение гинекологии Хмельницкого областного перинатального центра, 29000, г. Хмельницкий, ул. Пилотская, 1; тел.: (0382) 65-76-81. *E-mail: flaksemberg.maja@gmail.com*

<https://orcid.org/0000-0002-7419-0180>

Стамболи Людмила Вениаминовна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (050) 595-74-50. *E-mail: Stamboli.Ludmila@gmail.com*

<https://orcid.org/0000-0001-5935-3124>

ПОСИЛАННЯ

1. Shapovalova A.I. Leiomyoma of the uterus and reproduction. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019; 68 (1): 93-101.
2. Badmaeva S.Zh., Tskhai V.B., Grigoryan E.S., Polstyanaya G.N. Uterine fibroids: modern aspects of etiology and pathogenesis (literature review). *Mother and child in Kuzbass*. 2019; 1 (76): 1-6.
3. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artyuk N.V., Belotserkovtseva L.D., Bezhenar V.F., Gevorkyan M.A., Glukhov E.Yu. et al. Myoma of the uterus: diagnosis, treatment and rehabilitation (clinical guidelines). Moscow: Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov; 2015. 100 s.
4. Kondratovich L.M. A modern view at the etiology, pathogenesis and treatment of uterine fibroids. *Russian medical journal*. 2014; 5:36-40.
5. Sozen I., Arici A. Interactions of cytokines, growth factors, and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyoma. *Fertil. Steril*. 2002; 78: 1-12.
6. Yavorsky P.V. Features of the immune response in the development of uterine leiomyoma on the background of obesity. *Taurian Medical and Biological Bulletin*. 2012; 15 (2), part 1 (58): 3.
7. Sotnikova N.Yu., Malyskina A.I., Posingeva L.V., Antsiferova Yu.S., Suworkina E.E., Arevadze I.E. Immunological markers of uterine fibroid growth rate. *Medical immunology*. 2002; 3-4: 283-84.
8. Antsiferova Y.S., Sotnikova N.Y., Posingeva L.V., Shor A.L. Changes in the T-helper cytokine profile and in lymphocyte activation at the systemic and local levels in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2005; 84 (6): 1705-11.

Статья надійшла до редакції 24.05.2021

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 А4, 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

1. УДК (Універсальна десятинна класифікація)
2. ПІБ автора
3. Назва статті

- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйняті 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.
- 4. Місце роботи автора/авторів.

Основний текст

1. 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).
2. У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
3. Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
4. 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 використовувані 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 заголовок 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 аббревіатур), 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, висновки, висновки та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, висновки, висновки, 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** (Ванкуверський) **англійською мовою.**
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У список 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 онлайнового 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