

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

# Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології

Науково-практичний журнал  
заснований у 2008 р.

## 2(20)/2017

ТДМУ, «Укрмедкнига»  
Тернопіль – 2017

### **Редакційна колегія**

А. В. Бойчук, Н. В. Банадига, Єва Барг, Ю. П. Вдовиченко, Б. М. Венцівський, С. М. Геряк,  
О. З. Гнатейко, Л. М. Маланчук, В. В. Камінський, І. О. Марінкін, Л. Б. Маркін, В. І. Медведь,  
Г. А. Павлишин, В. В. Подольський, Т. Ф. Татарчук, О. Є. Федорців, С. В. Хміль

### **Редакційна рада**

О. А. Андрієць (Чернівці), Б. М. Бегош (Тернопіль), Л. В. Беш (Львів), О. П. Гнатко (Київ),  
О. В. Грищенко (Харків), Д. О. Добрянський (Львів), С. І. Жук (Київ),  
Ю. С. Корчинський (Львів), О. М. Макаруч (Івано-Франківськ),  
В. А. Маляр (Ужгород), В. Ф. Нагорна (Одеса), С. Л. Няньківський (Львів),  
В. В. Поворознюк (Київ), В. І. Пирогова (Львів), А. Я. Сенчук (Київ),  
В. О. Синицька (Тернопіль), Г. В. Сорокман (Чернівці), О. І. Хлібовська (Тернопіль),  
О. М. Юзько (Чернівці), А. П. Юрцева (Івано-Франківськ)

**Головний редактор – А. В. Бойчук**  
**Відповідальний секретар – Б. М. Бегош**

**Свідоцтво про державну реєстрацію: серія КВ № 13686-2660Р**

**Передплатний індекс: 99879**

*Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт з медицини (додаток до Постанови Президії ВАК України від 27.05.2009 р. № 1-05/2). Перереєстровано 06.03.2015 р. (наказ № 261).*

Відповідальність за зміст, достовірність і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Редакція не несе відповідальності за достовірність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікаціях. При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу «Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології» посилання на журнал обов'язкове.

Рекомендовано до видання вченою радою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол № 14 від 25.04.2017 р.).

---

---

Редагування і коректура  
Технічний редактор  
Комп'ютерна верстка  
Дизайн обкладинки

*Ситар Віта, Сороката Наталія, Марченко Віта  
Демчишин Світлана  
Яскілка Зоряна  
Кушик Павло*

Підп. до друку 26.04.2017. Формат 60×84/8. Папір офсет. № 1. Гарнітура Arimo.  
Друк офсет. Ум. друк. арк. 12,32. Обл.-вид. арк. 16,11. Тираж 600. Зам. № 220.

Видавець і виготівник ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»  
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА  
Тел.: (0352) 43-49-56; Факс: (0352) 52-41-83  
E-mail: journaltdmy@gmail.com

©ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», 2017.  
©«Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології», 2017.

---

---

## Зміст

## Contents

---

### Педіатрія

---

- Каменщик А. В. ОДНОНУКЛЕОТИДНІ ПОЛІМОРФІЗМИ  
*RS11665469, RS724256, RS754505* ГЕНА *NFATC1* ТА 5  
*RS2229309* ГЕНА *NFATC4* В ДІТЕЙ З ДВОСТУЛКО-  
ВИМ АОРТАЛЬНИМ КЛАПАНОМ СЕРЦЯ
- Косовська Т. М., Чорномидз І. Б., Косовська В. О. АНО-  
МАЛАД П'ЄРА РОБЕНА В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ 10  
ПЕДІАТРА
- Строй О. А., Сліпачук Л. В., Антошкіна А. М., Казакова Л. М.  
КОРЕКЦІЯ ЛАКТАЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ДІТЕЙ 15  
ГРУДНОГО ВІКУ З ПРОЯВАМИ АЛЕРГІЇ НА ХАРЧОВІ  
ПРОДУКТИ
- Юсупов Ш. А., Мардыева Г. М., Бахритдинов Б. Р. ОСО-  
БЕННОСТИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕМИОТИКИ 21  
ПРИ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

---

### Pediatrics

---

- Kamenshchuk A. V. *RS11665469, RS724256, RS754505*  
SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF  
*NFATC1* GENE AND *RS2229309* OF *NFATC4* GENE IN  
CHILDREN WITH BICUSPID AORTIC VALVE
- Kosovska T. M., Chornomydz I. B., Kosovska V. O. ANO-  
MALAD OF PIERRE-ROBIN IN CLINICAL PRACTICE  
OF PEDIATRICIAN
- Stroy O. A., Slipachuk L. V., Antoshkina A. M., Kaza-  
kova L. N. CORRECTION OF LACTOSE DEFICIENCY IN  
INFANTS WITH SYMPTOMS OF ALLERGY TO FOODS
- Yusupov Sh. A., Mardiyeva G. M., Bahritdinov B. R. PECU-  
LIARITIES OF X-RAY SEMIOTICS IN PNEUMONIA IN  
CHILDREN OF EARLY AGE

---

### Акушерство та гінекологія

---

---

### Obstetrics and Gynecology

---

- Бойчук А. В., Існюк Н. О. ДЕЯКІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ ДИС-  
ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ВИНИКНЕННЯ 25  
ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ
- Бойчук А. В., Шадрина В. С., Сопель В. В., Худобяк В. О.  
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ПАТОЛОГІЧНИХ 31  
ПРОЦЕСІВ ШИЙКИ МАТКИ В ЖІНОК ІЗ ЕНДОКРИН-  
НИМ НЕПЛІДДАМ
- Громова А. М., Дауи Мохамед Анвар, Ляховская Т. Ю.,  
Кетова Е. Н. СОСТОЯНИЕ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИ- 36  
ЩА БЕРЕМЕННЫХ ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ  
ПЛОДА
- Колесник О. О., Рибін А. І. ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВ-  
НОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ 40
- Корниенко С. М. ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО  
ЭНДОМЕТРИТА В ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ 47  
И ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ
- Маркін Л. Б., Ященко Л. М. МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ  
ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ПЕРЕНОШЕНІЙ 53  
ВАГІТНОСТІ
- Нікітіна І. М. ОСОБЛИВОСТІ БІОЦЕНОЗУ ТА ФУНКЦІО-  
НАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ВАГІНАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІУ 61  
ПРИ МІСЦЕВОМУ ЛІКУВАННІ НЕСПЕЦИФІЧНОГО  
ВАГІНІТУ
- Нітефор Л. В. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОГІСТО-  
ХІМІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ САРКОМ ТА ФІЛОЇДНИХ 67  
ПУХЛИН ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ
- Павловська О. М., Павловська К. М., Лавриненко Г. Л.,  
Краснова Ж. О. ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ГЕНІТО- 74  
УРИНАРНОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМУ  
В ЖІНОК
- Рожковська Н. М., Ситник П. В., Голубенко М. Ю., Са-  
довнича О. О. ЛЕЙКОЦИТАРНІ ІНДЕКСИ У ПРО- 78  
ГНОЗУВАННІ КЛІНІЧНИХ НАСЛІДКІВ ЗАПАЛЬНИХ  
ПРОЦЕСІВ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

- Boichuk A. V., Isniuk N. O. SOME ASPECTS OF THE IM-  
PACT OF THYROID DYSFUNCTION ON THE OCCUR-  
RENCE OF UTERINE LEIOMYOMA
- Boichuk A. V., Shadrina V. S., Sopel V. V., Khudobiak V. O.  
MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS OF PATHOLOGICAL  
PROCESSES OF CERVIX IN WOMEN WITH ENDOCRINE  
INFERTILITY
- Gromova A. M., Daoui Mohamed Anwar, Lyachovskaya T. Y.,  
Ketova E. N. STATE OF VAGINAL BIOCENOSIS IN  
PREGNANTS WITH ANTENATAL DEATH OF FETUS
- Kolesnik O. O., Rybin A. I. PREDICTION OF TREATMENT EF-  
FICIENCY IN PATIENTS WITH THE OVARIAN CANCER
- Korniyenko S. M. TREATMENT OF CHRONIC ENDOMETRI-  
TIS IN THE LATE REPRODUCTIVE AND PREMENO-  
PAUSAL PERIOD
- Markin L. B., Yashchenko L. M. MORPHOFUNCTIONAL  
FEATURES OF PLACENTA DURING POST-TERM  
PREGNANCY
- Nikitina I. M. PECULIARITIES OF BIOCENOSIS AND FUNC-  
TIONAL ACTIVITY OF VAGINAL EPITHELIUM IN LOCAL  
TREATMENT OF NONSPECIFIC VAGINITIS
- Nitefor L. V. CLINICAL FEATURES OF THE IMMUNOHIS-  
TOCHEMICAL DIAGNOSIS OF BREAST SARCOMAS  
AND PHYLLODES TUMOURS
- Pavlovska O. M., Pavlovska K. M., Lavrynenko G. L., Kras-  
nova Zh. O. CORRECTION FEATURES OF THE GENI-  
TOURINARY SYNDROME OF MENOPAUSE
- Rozhkovska N. M., Sytnyk P. V., Golubenko M. Y., Sa-  
dovnycha O. O. LEUKOCYTE INDEXES IN PREDICT-  
ING OF CLINICAL OUTCOMES OF WOMEN'S PELVIC  
INFLAMMATORY DISEASES

- 
- 
- Ткаліч В. В., Гетьман В. Г., Соколов В. В., Мясніков Д. В.,  
Неділя Ю. В., Галак В. І., Бабій Н. П., Ткаліч В. О., Біла В. В. СПОНТАННИЙ ПНЕВМОТОРАКС ПІД ЧАС  
ВАГІТНОСТІ. ОСНОВНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ,  
ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ПНЕВМОТОРАКСУ І ВЕДЕННЯ  
ПОЛОГІВ
- Чорненко Г. М., Корда І. В., Боднар Я. Я. ОСОБЛИВОСТІ  
ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЇ СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ ТА  
СТРУКТУРНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ ЕНДОМЕТРІЯ В  
ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ІЗ ПЕРВИННИМ  
І ВТОРИННИМ НЕПЛІДДЯМ
- Макарчук О. М., Дзьомбак В. Б. ОСОБЛИВОСТІ РЕ-  
ПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ В ЖІНОК ІЗ ПО-  
РУШЕННЯМ СТАНОВЛЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ  
ФУНКЦІЇ В АНАМНЕЗІ ІЗ ВРАХУВАННЯМ ІНДЕКСУ  
МАСИ ТІЛА
- Подольський Вл. В., Подольський В. В. ПЕРЕКИСНЕ  
ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ЯК ПРОЯВ ОКСИДАТИВНОГО  
СТРЕСУ В ОРГАНІЗМІ ЖІНОК ІЗ ЗМІНАМИ РЕПРО-  
ДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я НА ТЛІ СОМАТОФОРМНИХ  
ЗАХВОРЮВАНЬ ІЗ ПОРУШЕННЯМИ ВЕГЕТАТИВНО-  
ГО ГОМЕОСТАЗУ
- Tkalich V. V., Getman V. H., Sokolov V. V., Myasnikov D. V.,  
Nedilya Yu. V., Galak V. I., Babiy N. P., Tkalich V. O.,  
Bila V. V. SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX DURING  
PREGNANCY. MAIN ASPECTS OF DIAGNOSTICS,  
TACTICS OF TREATMENT OF PNEUMOTHORAX AND  
MANAGEMENT OF BIRTH
- Chornenka G. M., Korda I. V., Bodnar Ya. Ya. FEATURES  
OF EXTRA-SOMATIC DISEASES AND STRUCTURAL  
TRANSFORMATION OF THE ENDOMETRIUM OF  
WOMEN IN REPRODUCTIVE AGE WITH PRIMARY  
AND SECONDARY INFERTILITY
- Makarchuk O. M., Dziombak V. B. CHARACTERISTICS  
OF REPRODUCTIVE POTENTIAL IN WOMEN  
WITH A DISORDER OF MENSTRUAL FUNCTION  
REGULARIZATION IN ANAMNESIS TAKING INTO  
ACCOUNT BODY MASS INDEX
- Podolskyi V. V., Podolskyi V. V. LIPID PEROXIDATION, AS  
A RESULT OF OXIDATIVE STRESS IN WOMEN WITH  
CHANGES OF REPRODUCTIVE HEALTH ON THE  
BACKGROUND OF SOMATOFORM DISEASES WITH  
VIOLATIONS OF AUTONOMIC HOMEOSTASIS

УДК 616.126.5-074-053.2  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.2.7806

© А. В. Каменщик

Запорізький державний медичний університет

## ОДНОНУКЛЕОТИДНІ ПОЛІМОРФІЗМИ RS11665469, RS724256, RS754505 ГЕНА NFATC1 ТА RS2229309 ГЕНА NFATC4 В ДІТЕЙ З ДВОСТУЛКОВИМ АОРТАЛЬНИМ КЛАПАНОМ СЕРЦЯ

**Мета дослідження** – встановити розподіл генотипів у поліморфізмах *rs7240256*, *rs11665469*, *rs754505* гена *NFATC1* та *rs2229309* гена *NFATC4* в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця (ДАК) та іншими уродженими вадами серця (УВС) без аномалій серцевих клапанів.

**Матеріали та методи.** Проведено генотипування з визначенням вказаних поліморфізмів у 39 дітей з діагностованим ДАК, 42 дітей з УВС без аномалій клапанів та 51 дитини контрольної групи. Розподіл генотипів перевіряли на відповідність тесту Харді – Вайнберга за допомогою критерію  $\chi^2$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** У поліморфізмі *rs754505* гена *NFATC1* у всіх групах дітей у 90 % випадків переважали гомозиготні генотипи (92,68, 90 та 87,1 % відповідно;  $p > 0,05$ ). При розподілі генотипів поліморфізму *rs7240256* гена *NFATC1* у хворих з ДАК спостерігали переважання гомозиготного генотипу *TT* порівняно як із *CT* (58,97 та 28,20 % відповідно;  $p < 0,05$ ), так і з *CC* (58,97 та 20,51 % відповідно;  $p < 0,05$ ). При розподілі генотипів поліморфізму *rs11665469* гена *NFATC1* в дітей з ДАК та УВС домінували гомозиготні генотипи (76,85 і 66,6 % відповідно;  $p < 0,05$ ) та переважав генотип *TT* у хворих з ДАК порівняно як з контролем (17,95 та 1,96 % відповідно;  $p < 0,05$ ), так і з УВС (17,95 та 4,76 % відповідно;  $p < 0,05$ ). У групі хворих з ДАК тест Харді – Вайнберга набував достовірних значень ( $\chi^2=12,91$ ;  $p=0,002$ ). У поліморфізмі *rs2229309* гена *NFATC4* в дітей з ДАК спостерігали переважання гомозиготних генотипів за рахунок збільшення відносної частоти генотипу *GG*.

**Висновки.** Встановлено переважання гомозиготних генотипів гена *NFATC1* в дітей з ДАК у поліморфізмах *rs7240256* та *rs11665469* з переважанням генотипу *TT*, а також переважання відносної частоти генотипу *GG* у поліморфізмі *rs2229309* гена *NFATC4*.

**Ключові слова:** однонуклеотидні поліморфізми; діти; уроджені вади серця; двостулковий аортальний клапан; генотипування.

## ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ RS11665469, RS724256, RS754505 ГЕНА NFATC1 И RS2229309 ГЕНА NFATC4 У ДЕТЕЙ С ДВУСТВОРЧАТЫМ АОРТАЛЬНЫМ КЛАПАНОМ СЕРДЦА

**Цель исследования** – установить распределение генотипов в полиморфизмах *rs7240256*, *rs11665469*, *rs754505* гена *NFATC1* и *rs2229309* гена *NFATC4* у детей с двустворчатый аортальным клапаном сердца (ДАК) и другими врожденными пороками сердца (ВПС) без аномалий сердечных клапанов.

**Материалы и методы.** Проведено генотипирование с определением указанных полиморфизмов у 39 детей с диагностированным ДАК, 42 детей с ВПС без аномалий клапанов и 51 ребенка контрольной группы. Распределение генотипов проверяли на соответствие тесту Харди – Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** В полиморфизме *rs754505* гена *NFATC1* во всех группах детей в 90 % случаев преобладали гомозиготные генотипы (92,68, 90 и 87,1 % соответственно;  $p > 0,05$ ). При распределении генотипов полиморфизма *rs7240256* гена *NFATC1* у больных с ДАК наблюдали преобладание гомозиготного генотипа *TT* по сравнению как с *CT* (58,97 и 28,20 % соответственно;  $p < 0,05$ ), так и с *CC* (58,97 и 20,51 % соответственно;  $p < 0,05$ ). При распределении генотипов полиморфизма *rs11665469* гена *NFATC1* у детей с ДАК и ВВС доминировали гомозиготные генотипы (76,85 и 66,6 % соответственно;  $p < 0,05$ ) и преобладал генотип *TT* у больных с ДАК по сравнению как с контролем (17,95 и 1,96 % соответственно;  $p < 0,05$ ), так и с ВВС (17,95 и 4,76 % соответственно;  $p < 0,05$ ). В группе больных с ДАК тест Харди – Вайнберга приобретал достоверные значения ( $\chi^2=12,91$ ;  $p=0,002$ ). В полиморфизме *rs2229309* гена *NFATC4* у детей с ДАК наблюдали преобладание гомозиготных генотипов за счет увеличения относительной частоты генотипа *GG*.

**Выводы.** Установлено преобладание гомозиготных генотипов гена *NFATC1* у детей с ДАК в полиморфизмах *rs7240256* и *rs11665469* с преобладанием генотипа *TT*, а также преобладание относительной частоты генотипа *GG* в полиморфизме *rs2229309* гена *NFATC4*.

**Ключевые слова:** однонуклеотидные полиморфизмы; дети; врожденные пороки сердца; двустворчатый аортальный клапан; генотипирование.

## RS11665469, RS724256, RS754505 SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF NFATC1 GENE AND RS2229309 OF NFATC4 GENE IN CHILDREN WITH BICUSPID AORTIC VALVE

**The aim of the study** – to reveal the distribution of genotypes in the polymorphisms *rs7240256*, *rs11665469*, *rs754505* of the *NFATC1* gene and *rs2229309* of the *NFATC4* gene in children with a bicuspid aortic valve of the heart (BAV) and other congenital heart defects (CHD) without cardiac valve anomalies.

**Materials and Methods.** Genotyping with determination of these polymorphisms in 39 children with diagnosed BAV, in 42 children with CHD without valve anomalies and 51 children in the control group was conducted. The distribution of genotypes was checked for compliance with the Hardy-Weinberg test using the  $\chi^2$  criterion.

**Results and Discussion.** In the polymorphism *rs754505* of the *NFATC1* gene the homozygous genotypes dominated in 90 % of cases (92.68 %, 90 % and 87.1 %, respectively,  $p > 0.05$ ). In the distribution of the genotypes of polymorphism *rs7240256* of the *NFATC1* gene the prevalence of the homozygous *TT* genotype was observed in BAV patients as compared to *CT* (58.97 % and 28.20 %, respectively,  $p < 0.05$ ), as well as to *CC* (58.97 % and 20.51 %, respectively,  $p < 0.05$ ). In the distribution of the genotypes of polymorphism *rs11665469* of the *NFATC1* gene the prevalence of the homozygous *TT* genotype was observed in BAV patients as compared to control (17.95 % and 1.96 %, respectively,  $p < 0.05$ ), as well as to Bicuspid Aortic Valve (17.95 % and 4.76 %, respectively,  $p < 0.05$ ). In the group of patients with Bicuspid Aortic Valve the Hardy-Weinberg test showed significant values ( $\chi^2=12.91$ ;  $p=0.002$ ). In the polymorphism *rs2229309* of the *NFATC4* gene the prevalence of the homozygous *GG* genotype was observed in Bicuspid Aortic Valve patients due to the increase in the relative frequency of the *GG* genotype.

respectively,  $p < 0.05$ ) and CC (58.97 % and 20.51 %, respectively,  $p < 0.05$ ). When the genotypes of the gene polymorphism rs11665469 of the NFATC1 gene were distributed, the homozygous genotypes dominated in children with BAV and CHD (76.85 % and 66.6 %, respectively,  $p < 0.05$ ), and the TT genotype predominated in patients with BAV against control (17.95 % and 1.96 % respectively,  $p < 0.05$ ), and the CHD (17.95 % and 4.76 % respectively,  $p < 0.05$ ). In the BAV group the Hardy-Weinberg test had the significant differences ( $\chi^2 = 12.91$ ,  $p = 0.002$ ). In the polymorphism rs2229309 of the NFATC4 gene in children with BAV the homozygous genotypes predominated due to an increase in the relative frequency of the GG genotype.

**Conclusions.** There was established a prevailing of homozygous genotype in rs7240256 and rs11665469 polymorphisms with prevailing of the TT genotype in children with BAV and prevailing of relative frequency of GG genotype in rs2229309 polymorphism of NFATC4 gene.

**Key words:** single nucleotide polymorphisms; children; congenital heart diseases; bicuspid aortic valve; genotyping.

**ВСТУП.** Гени сімейства нуклеарного фактора активованих Т-клітин (NFATC) належать до факторів транскрипції та мають системний вплив у організмі людини з експресією в різних органах і тканинах, регулюючи процеси морфогенезу, росту, гіпертрофії та імунної відповіді [1–3]. Відомо також, що вони беруть участь у формуванні клапанного апарату серця впродовж внутрішньоутробного розвитку [4]. Ці гени представлені 5 відомими ізоформами, з яких найбільш вивченими є NFATC1 та NFATC4, що експресуються, у тому числі, в міокарді при активації сигнального шляху кальциневрину і беруть участь у відповідних реакціях при його ремоделюванні та гіпертрофії [5, 6]. З іншого боку, в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця (ДАК) постнатальний перебіг даної вади супроводжується гіпертрофією міокарда та змінами геометрії серцевих камер [7]. При цьому було продемонстровано, що саме поліморфізми rs7240256, rs11665469, rs754505 гена NFATC1 асоційовані з дефектом міжшлуночкової перетинки, а NFATC1<sup>-/-</sup> нокаутні мишачі ембріони не мають ознак формування серцевих клапанів [8]. З огляду на вищенаведене, встановлення переважання певних алелів у поліморфізмах зазначених генів може мати діагностичне та прогностичне значення в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – встановити розподіл генотипів у поліморфізмах rs7240256, rs11665469, rs754505 гена NFATC1 і rs2229309 гена NFATC4 в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця та іншими уродженими вадами серця (УВС), що не супроводжуються аномаліями серцевих клапанів.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Відповідно до мети дослідження, вказані поліморфізми генів NFATC1 та NFATC4 визначали у 3 групах дітей. Першу групу становили 39 дітей середнього віку – (10,2±0,7) року, яким за допомогою доплерехокардіографії встановлено діагноз ДАК. До другої групи ввійшли 42 дитини середнього віку – (12,8±0,5) року, в яких було виявлено УВС без ураження серцевих клапанів. Контрольну групу склали

51 умовно-здорово дитина середнього віку – (10,9±0,8) року. Доплерографічне дослідження з визначенням стандартних параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки проводили за допомогою сканера «Medison – 8000» з датчиком 2,5 МГц. Для генотипування були використані зразки тотальної ДНК людини, яку виділяли із цільної крові відповідно до інструкції виробника за допомогою комплекту реагентів «ДНК-експрес-кровь-плюс» («Литех», Росія). Генотипування за допомогою TaqMan проб здійснювали на ампліфікаторі CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США). Полімеразну ланцюгову реакцію для TaqMan генотипування проводили згідно з інструкцією Applied Biosystems (США). Розподіл генотипів досліджуваного поліморфного локусу перевіряли на відповідність тесту Харді – Вайнберга за допомогою критерію  $\chi^2$  та відношення шансів (odds ratio, OR), використовуючи програмний калькулятор «Випадок-контроль» ([http://gen-exp.ru/calculator\\_or.php](http://gen-exp.ru/calculator_or.php)). Статистичну обробку проводили за допомогою програмного модуля Statistica 6.0. Для порівняння частот алелів між групами використовували критерій Стюдента і критерій  $\chi^2$  або точний тест Фішера при кількості спостережень менше 5. Відмінності вважали значущими при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.**

Розподіл генотипів поліморфізму rs754505 гена NFATC1 у 3 вищезазначених групах дітей представлено в таблиці 1. У всіх досліджуваних групах переважали гомозиготні генотипи – у 38 (92,68 %) хворих з ДАК, 36 (90 %) дітей з УВС та 42 дітей (87,1 %) контрольної групи ( $p > 0,05$ ). При цьому достовірних розбіжностей у розподілі між групами як гомозиготних, так і гетерозиготних генотипів також не було ( $p > 0,05$ ). Відхилення від рівноваги в тесті Харді – Вайнберга як у групі дітей з ДАК ( $\chi^2 = 0,91$ ;  $p = 0,64$ ), так і в групі хворих з УВС ( $\chi^2 = 0,52$ ;  $p = 0,77$ ) не спостерігали (табл. 2, 3).

Розподіл генотипів поліморфізму rs7240256 гена NFATC1 наведено в таблиці 4. У групі хворих з ДАК спостерігали переважання гомозиготного генотипу TT

Таблиця 1. Розподіл генотипів поліморфізму rs754505 гена NFATC1 в дітей з двостулковим аортальним клапаном при інших уроджених вадах серця без клапанних аномалій та у контрольній групі

Група хворих	Генотип		
	AG	GG	AA
ДАК (n=41)	3 (7,31 %)	30 (73,17 %)	8 (19,51 %)
УВС (n=40)	4 (10 %)	28 (70 %)	8 (20 %)
Контроль (n=48)	6 (12,5 %)	35 (72,52 %)	7 (14,58 %)

Примітка. Тут і в таблицях 4, 7, 9: \* –  $p < 0,05$  між ДАК та контролем; \*\* –  $p < 0,05$  між УВС та контролем; \*\*\* –  $p < 0,05$  між УВС і ДАК.

Таблиця 2. Тест Харді – Вайнберга за загальною моделлю наслідування для частот алелів поліморфізму *rs754505* гена *NFATC1* в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця

Генотип	ДАК	Контроль	$\chi^2$	<i>p</i>	OR	
	n=41	n=48			значення	95 % CI
A/A	0.195	0.146	0.91	0.64	1.42	0.47 – 4.32
A/G	0.073	0.125			0.55	0.13 – 2.36
G/G	0.732	0.729			1.01	0.40 – 2.59

Таблиця 3. Тест Харді – Вайнберга за загальною моделлю наслідування для частот алелів поліморфізму *rs754505* гена *NFATC1* в дітей з уродженими вадами серця

Генотип	УВС	Контроль	$\chi^2$	<i>p</i>	OR	
	n=40	n=48			значення	95 % CI
A/A	0.200	0.146	0.52	0.77	1.46	0.48 – 4.46
A/G	0.100	0.125			0.78	0.20 – 2.97
G/G	0.700	0.729			0.87	0.34 – 2.19

Таблиця 4. Розподіл генотипів поліморфізму *rs7240256* гена *NFATC1* в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця при інших уроджених вадах серця без клапанних аномалій та у контрольній групі

Група хворих	Алель		
	СТ	ТТ	СС
ДАК (n=39)	1 (28,20 %) <sup>***</sup>	23 (58,97 %)	8 (20,51 %) <sup>***</sup>
УВС (n=41)	20 (48,78 %)	19 (46,34 %)	2 (4,88 %) <sup>**</sup>
Контроль (n=48)	19 (39,58 %)	22 (45,83 %)	7 (14,58 %)

порівняно як із СТ (58,97 та 28,20 % відповідно;  $p < 0,05$ ), так і з СС (58,97 та 20,51 % відповідно;  $p < 0,05$ ), що зумовлювало відносне переважання гомозиготних генотипів у цій групі дітей (79,48 і 28,20 % відповідно;  $p < 0,05$ ).

Водночас у дітей з УВС і в контрольній групі гомо- та гетерозиготні алелі були розподілені більш рівномірно (48,78 % проти 51,22 % і 39,58 % проти 60,41 % відповідно;  $p > 0,05$ ). Слід також зазначити, що в дітей з ДАК алель СС переважав порівняно з хворими з УВС (20,51 і 4,88 % відповідно;  $p < 0,05$ ), а в дітей з УВС його частота була достовірно меншою порівняно з контрольною групою (4,88 та 14,58 % відповідно;  $p < 0,05$ ). Тест Харді – Вайнберга не виявив відхилення від рівноваги в цих двох групах (табл. 5, 6).

Розподіл генотипів поліморфізму *rs11665469* гена *NFATC1* показано в таблиці 7. У дітей з ДАК та УВС, порівняно з контрольною групою, домінували гомозиготні алелі (76,85 і 66,6 % відповідно;  $p < 0,05$ ), водночас у контрольній групі мав місце рівномірний розподіл між гомо- та гетерозиготними алелями (45,54 та 54,9 % відповідно;  $p > 0,05$ ). Іншою особливістю розподілу генотипів при даному поліморфізмі гена *NFATC1* стало значне переважання алеля ТТ у дітей з ДАК порівняно як з контролем (17,95 і 1,96 % відповідно;  $p < 0,05$ ), так і з групою хворих з УВС (17,95 та 4,76 % відповідно;  $p < 0,05$ ). При цьому в групі дітей з ДАК відхилення від рівноваги у тесті Харді – Вайнберга набувало достовірних значень ( $\chi^2 = 12,91$ ;  $p = 0,002$ ) (табл. 8). Точний тест Фішера при по-

Таблиця 5. Тест Харді – Вайнберга за загальною моделлю наслідування для частот генотипів поліморфізму *rs7240256* гена *NFATC1* в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця

Генотип	ДАК	Контроль	$\chi^2$	<i>p</i>	OR	
	n=42	n=48			значення	95 % CI
C/C	0.190	0.146	1.83	0.4	1.38	0.45 – 4.19
C/T	0.262	0.396			0.54	0.22 – 1.33
T/T	0.548	0.458			1.43	0.62 – 3.2

Таблиця 6. Тест Харді – Вайнберга за загальною моделлю наслідування для частот генотипів поліморфізму *rs7240256* гена *NFATC1* в дітей з уродженими вадами серця

Генотип	УВС	Контроль	$\chi^2$	<i>p</i>	OR	
	n=41	n=48			значення	95 % CI
C/C	0.049	0.146	2.49	0.29	0.30	0.06 – 1.54
C/T	0.488	0.396			1.45	0.63 – 3.38
T/T	0.463	0.458			1.02	0.44 – 2.36

Таблиця 7. Розподіл генотипів поліморфізму *rs11665469* гена *NFATC1* в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця при інших уроджених вадах серця без клапанних аномалій та у контрольній групі

Група хворих	Генотип		
	CT	TT	CC
ДАК (n=41)	9 (23,07 %)	7 (17,95 %)*	23 (58,9 %)
УВС (n=40)	14 (33,33 %)	2 (4,76 %)**	26 (61,90 %)
Контроль (n=48)	28 (54,90 %)	1 (1,96 %)	22 (43,58 %)

Таблиця 8. Тест Харді – Вайнберга за загальною моделлю наслідування для частот генотипів поліморфізму *rs11665469* гена *NFATC1* в дітей з уродженими вадами серця

Генотип	ДАК	Контроль	$\chi^2$	p	OR	
	n=39	n=51			значення	95 % CI
CC/CC	0.590	0.431	12.91	0.002	1.89	0.81 – 4.41
CC/TT	0.231	0.549			0.25	0.10 – 0.62
TT/TT	0.179	0.020			10.94	1.28 – 93.13

рівнянні частот генотипу TT у групі дітей з ДАК порівняно з контролем (7 та 1 випадок відповідно) виявив достовірні розбіжності ( $\chi^2=5,75$ ;  $p=0,02$ ).

Водночас у групі дітей з УВС, порівняно як з ДАК, так і з контролем, достовірних розбіжностей не було ( $p>0,05$ ), як і відхилення від рівноваги в тесті Харді – Вайнберга ( $\chi^2=4,50$ ;  $p=0,11$ ).

Розподіл генотипів поліморфізму *rs2229309* гена *NFATC4* у 3 групах дітей представлено в таблиці 9. У дітей з ДАК, порівняно з контрольною групою, переважали гомозиготні алелі (65,85 та 34,15 % відповідно;  $p<0,05$ ). Водночас в інших групах відзначали рівномірний розподіл гомо- і гетерозиготних генотипів (53,66 та 46,34 % у дітей з УВС,  $p>0,05$ ; 42,86 і 57,15 % у контрольній групі,  $p>0,05$ ) при переважанні генотипу GG у дітей з ДАК порівняно з контрольною групою (26,83 та 12,19 % відповідно;  $p<0,05$ ). При цьому не спостерігали відхилення від рівноваги в тесті Харді – Вайнберга ( $\chi^2=1,16$ ;  $p=0,56$ ) (табл. 10). Такі дані було також отримано і в групі дітей з УВС ( $\chi^2=1,22$ ;  $p=0,54$ ).

Таким чином, у поліморфізмі *rs7240256* гена *NFATC1* в дітей з двостулковим клапаном серця мало місце достовірне переважання гомозиготних генотипів за рахунок зростання частоти генотипу CC порівняно з групою дітей з УВС, де, у свою чергу, генотип TT переважав над CC

на відміну від контрольної групи з більш рівномірним розподілом генотипів. У поліморфізмі *rs11665469* також виявлено значне переважання гомозиготних генотипів у дітей з ДАК порівняно як з групою дітей з УВС, так і з контролем, що призводило до достовірного відхилення від рівноваги в тесті Харді – Вайнберга. Іншою особливістю розподілу генотипів у поліморфізмі гена *NFATC1* стало переважання гомозиготних генотипів у всіх досліджуваних групах дітей у поліморфізмі *rs754505*.

У поліморфізмі *rs2229309* гена *NFATC4* в дітей з ДАК також спостерігали переважання гомозиготних генотипів за рахунок збільшення відносної частоти алеля GG.

**ВИСНОВКИ.** 1. У дітей з двостулковим аортальним клапаном серця має місце відносне переважання гомозиготних генотипів гена *NFATC1* у поліморфізмах *rs7240256* та *rs11665469*.

2. У поліморфізмі *rs11665469* гена *NFATC1* в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця спостерігають збільшення частоти генотипу TT порівняно як з дітьми, які мають УВС без аномалій серцевих клапанів, та і з умовно-здоровими дітьми контрольної групи.

3. У поліморфізмі *rs2229309* гена *NFATC4* в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця переважає відносна частота генотипу GG.

Таблиця 9. Розподіл генотипів поліморфізму *rs2229309* гена *NFATC4* в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця при інших уроджених вадах серця без клапанних аномалій та у контрольній групі

Група хворих	Генотип		
	CG	GG	CC
ДАК (n=41)	14 (34,15 %)	11 (26,83 %)	16 (39,02 %)
УВС (n=40)	22 (53,66 %)	5 (12,19 %)**	14 (34,15 %)
Контроль (n=48)	21 (42,86 %)	9 (18,37 %)	19 (38,78 %)

Таблиця 10. Тест Харді – Вайнберга за загальною моделлю наслідування для частот генотипів поліморфізму *rs2229309* гена *NFATC4* в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця

Генотип	ДАК	Контроль	$\chi^2$	p	OR	
	n=41	n=49			значення	95 % CI
C/C	0.390	0.388	1.16	0.56	1.01	0.43 – 2.37
C/G	0.341	0.429			0.69	0.29 – 1.63
G/G	0.268	0.184			1.63	0.60 – 4.43



4. Виявлені особливості розподілу генотипів зазначених поліморфізмів у генах *NFATC1* та *NFATC4* в дітей з двостулковим аортальним клапаном серця свідчать про особливу роль цих генів у формуванні даної клапанної аномалії і можуть бути використанні в діагностуванні та прогнозуванні перебігу хвороби.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ida Gjervold Lunde. Molecular mechanisms of heart failure; nuclear factor of activated T-cell (NFAT) signaling in myocardial hypertrophy and dysfunction: dissertation for the degree of Philosophiae Doctor (PhD) / Ida Gjervold Lunde // University of Oslo, Oslo, Norway. – 2011. – Series of dissertations submitted to the Faculty of Medicine, University of Oslo, No. 1307

2. NFATc1/αA: The other face of NFAT factors in lymphocytes / Edgar Serfling, Andris Avots, Stefan Klein-Hessling [et al.] // *Cell Communication and Signaling*. – 2012. – Vol. 10. – P. 16.

3. Bingruo Wu. Nfat1 directs the endocardial progenitor cells to make heart valve primordium / Wu Bingruo, H. Scott Baldwin, Bin Zhou // *Trends in Cardiovascular Medicine*. – 2013. – Vol. 23, Issue 8. – P. 294–300.

4. Partitioning the heart: mechanisms of cardiac septation and valve development / C. J. Lin, C. Y. Lin, C. H. Chen [et al.] // *Development*. – 2012. – Vol. 139. – P. 3277–3299.

## REFERENCES

1. Ida Gjervold Lunde (2011). Molecular mechanisms of heart failure; Nuclear Factor of Activated T-cell (NFAT) signaling in myocardial hypertrophy and dysfunction: dissertation for the degree of Philosophiae Doctor (PhD). Ida Gjervold Lunde. *University of Oslo: Oslo, Norway. Series of dissertations submitted to the Faculty of Medicine, University of Oslo*, No. 1307.

2. Serfling, Edgar, Avots, Andris, & Klein-Hessling, Stefan, (2012). NFATc1/αA: The other Face of NFAT Factors in Lymphocytes. *Cell Communication and Signaling*, 10, 16.

3. Wu, Bingruo, Baldwin, Scott, H., & Zhou, Bin, (2013). Nfat1 directs the endocardial progenitor cells to make heart valve primordium. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 23 (8), 294-300.

4. Lin, C.J., Lin, C.Y., Chen, C.H., Zhou, B., & Chang, C.P. (2012). Partitioning the heart: mechanisms of cardiac septation and valve development. *Development*, 139, 3277-3299.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ** полягають у встановленні асоціацій виявлених переважаючих генотипів у зазначених поліморфізмах у дітей з ДАК із морфофункціональними параметрами серця та їх прогностичного значення щодо перебігу хвороби.

5. Leptin-induced cardiomyocyte hypertrophy reveals both calcium-dependent and calcium-independent/RhoA-dependent calcineurin activation and NFAT nuclear translocation / V. Rajapurohitam, F. Izaddoustdar, E. Martinez-Abundis [et al.] // *Cell Signal*. – 2012. – Vol. 24 (12). P. 2283–2290.

6. Evaluation of cardiovascular changes in children with BAVS / Hanedan Onan, A. Baykan, S. Sezer [et al.] // *Pediatr. Cardiol.* – 2016. – Vol. 37(3) – P. 472–481. Epub 2015 Nov 20.

7. Relation of aortic valve morphologic characteristics to aortic valve insufficiency and residual stenosis in children with congenital aortic stenosis undergoing balloon valvuloplasty / C. J. Petit, K. Gao, B. H. Goldstein [et al.] // *Am J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 117 (6). – P. 972.

8. Two heterozygous mutations in NFATC1 in a patient with tricuspid atresia / Z. Abdul-Sater, A. Yehya, J. Beresian [et al.] // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7(11). e49532. doi:10.1371/journal.pone.0049532

5. Rajapurohitam, V., Izaddoustdar, F., & Martinez-Abundis, E. (2012). Leptin-induced cardiomyocyte hypertrophy reveals both calcium-dependent and calcium-independent/RhoA-dependent calcineurin activation and NFAT nuclear translocation. *Cell Signal*, 24 (12), 2283-2290.

6. Hanedan Onan, S., Baykan, A., Sezer, S., Narin, F., Mavil, E., Baykan, Z., ... Uzum, K., (2016). Evaluation of cardiovascular changes in children with BAVS. *Pediatr. Cardiol.*, 37 (3), 472-481. Epub 2015 Nov 20.

7. Petit, C.J., Gao, K., Goldstein, B.H., Lang, S.M., & Gillespie, S.E. (2016). Relation of aortic valve morphologic characteristics to aortic valve insufficiency and residual stenosis in children with congenital aortic stenosis undergoing balloon valvuloplasty. *Am. J. Cardiol.*, 117 (6), 972.

8. Abdul-Sater, Z., Yehya, A., Beresian, J., Salem, E., Kamar, A., & Baydoun, S. (2012). Two heterozygous mutations in NFATC1 in a patient with tricuspid atresia. *PLoS ONE*, 7 (11). e49532. doi:10.1371/journal.pone.0049532

Отримано 02.03.17

©Т. М. Косовська, І. Б. Черноמידз, В. О. Косовська

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

## **АНОМАЛАД П'ЄРА РОБЕНА В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ ПЕДІАТРА**

Уроджена вада щелепно-лицевої ділянки з вираженим недорозвитком нижньої щелепи як наслідок зменшення ротової порожнини і западання язика перешкоджає змиканню піднебінних пластинок з формуванням щілини м'якого піднебіння, що часто поєднується з множинними іншими аномаліями. В основі даного синдрому лежить аномалія росту і розвитку зародка, що характеризується порушенням розвитку початкового зародкового стану (внаслідок вади першої зябрової дуги). Язик розміщений сильно назад, досягаючи синусів носа, між глотково-піднебінними дужками, які орієнтовані сильно вниз. Розвиток цих аномалій зумовлений деякими інфекціями матері під час вагітності або нейрогенетичними порушеннями, наявністю механічної компресії всередині матки, а також вони можуть виникати внаслідок сімейної спадковості (на їх користь вказують вади обличчя в деяких членів однієї чи іншої родини). Основні діагностичні критерії: мікрогнатія (мала, коротка нижня щелепа) та (або) ретрогнатія (запала нижня щелепа). У хворого характерний профіль, подібний на пташиний рот, «пташине обличчя», рот до кінця не закривається, тому його називають «ртом акули»; глоссоптоз (недорозвиток та западання язика) – невелика і втягнута нижня щелепа не може тримати язика в нормальному положенні, так що він впадає назад у гіпофаринкс, здавлюючи надгортанник, який відіграє роль клапана та перешкоджає проникненню повітря, одночасно порушується і ковтання. Іноді відмічається макроглосія, язик прирощений до м'яких тканин дна ротової порожнини; щілина м'якого піднебіння або «стрілчате піднебіння» (одно- чи двобічне незрощення).

Усі ці аномалії спричиняють респіраторний дистрес-синдром, порушення дихання, неспокій, диспноє з брадипноє, постійний ціаноз, які особливо виражені при положенні дитини на спині, асфіксію при годуванні дитини, утруднення чи неможливість ковтання, блювання, з часом – атрепсію і порушення окостеніння.

Ізольовані випадки аномаладу П'єра Робена завжди спорадичні. Аномалад є складовою частиною синдрому множинних уроджених вад розвитку, успадкування визначається залежно від типу успадкування основного синдрому. Актуальними при даному синдромі є виключення всіх несприятливих факторів у допологовий період розвитку дитини, пренатальна діагностика, проведення медико-генетичного консультування з метою попередження народження дитини зі спадковим захворюванням.

**Ключові слова:** аномалад П'єра Робена; діти.

### **АНОМАЛАД ПЬЕРА РОБЕНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА**

Врожденный порок челюстно-лицевой области с выраженным недоразвитием нижней челюсти как следствие уменьшения ротовой полости и западения языка препятствует смыканию небных пластинок с формированием расщелины мягкого неба, что часто сочетается с множественными другими аномалиями. В основе данного синдрома лежит аномалия роста и развития зародыша, характеризующаяся нарушением развития начального зачаточного состояния (вследствие недостатка первой жаберной дуги). Язык размещен сильно назад, достигая синусов носа, между глоточно-небными дужками, которые ориентированы сильно вниз. Развитие этих аномалий обусловлено некоторыми инфекциями матери во время беременности или нейрогенетическими нарушениями, наличием механической компрессии внутри матки, а также они могут возникать в результате семейной наследственности (на их пользу указывают стигмы лица у некоторых членов одной или другой семьи). Основные диагностические критерии: микрогнатия (малая, короткая нижняя челюсть) и (или) ретрогнатия (запала нижняя челюсть). У больного характерный профиль, похожий на птичий рот, «птичье лицо», рот до конца не закрывается, поэтому его называют «ртом акулы»; глоссоптоз (недоразвитие и западение языка) – небольшая и втянутая нижняя челюсть не может держать языка в нормальном положении, так что он впадает назад в гипофаринкс, сдавливая надгортанник, который играет роль клапана и препятствует проникновению воздуха, одновременно нарушается и глотание. Иногда отмечается макроглоссия, язык приращен к мягким тканям дна ротовой полости; расщелина мягкого неба или «стрелчатое небо» (одно- или двустороннее несращение).

Все эти аномалии вызывают респираторный дистресс-синдром, нарушение дыхания, беспокойство, одышку с брадипноэ, постоянный цианоз, которые особенно выражены при положении ребенка на спине, асфиксию при кормлении ребенка, затруднение или невозможность глотания, рвоту, со временем – атрепсию и нарушение окостенения.

Изолированные случаи аномалада П'єра Робена всегда спорадические. Аномалад является составной частью синдрома множественных врожденных пороков развития, наследование определяется в зависимости от типа наследования основного синдрома. Актуальными при данном синдроме являются исключение всех неблагоприятных факторов в дородовом периоде развития ребенка, пренатальная диагностика, проведение медико-генетического консультирования с целью предупреждения рождения ребенка с наследственным заболеванием.

**Ключевые слова:** аномалад П'єра Робена; дети.

### **ANOMALAD OF PIERRE-ROBIN IN CLINICAL PRACTICE OF PEDIATRICIAN**

Congenital malformation of maxillofacial area with severe underdevelopment of the lower jaw, consequently reducing the mouth and tongue retraction, preventing closure of palatal plates with the formation of cleft soft palate, which is often combined with multiple other abnormalities. The basis of this syndrome is the abnormal growth and development of the embryo, which is characterized by impaired development of the original embryonic state (due to defects of the first gill arch). The tongue is placed back strongly, reaching the sinuses to the nose, palate-pharyngeal between brackets are focused heavily down. The development

of these abnormalities caused by certain infections during pregnancy or neurogenetic violations, the presence of mechanical compression inside the uterus, and may be due to family heredity (in their favor point defects in the face of some members of a particular family). Major diagnostic criteria micrognathia (small, short lower jaw) and (or) retrognathia (sunk lower jaw). In typical patient profile similar to bird mouth, "bird face" the mouth is not completely closed, so it is called "shark mouth"; glossoptosis (underdevelopment and retraction of the tongue) – small and dragged lower jaw can hold the tongue in the normal position, so that it flows back into hypopharynx, squeezing the epiglottis, which acts as a valve and prevents the penetration of air, preventing at the same time both disturbed and swallow. Sometimes macroglossia observed, tongue accrete to the soft tissues of the oral cavity bottom; cleft soft palate (unilateral or bilateral cleft).

These abnormalities cause respiratory distress syndrome, respiratory failure, anxiety, dyspnea with bradypnoe, permanent cyanosis; which is especially pronounced at the position of the child in the back; asphyxia during breast-feeding; swallowing difficult or impossible; vomiting over time – atrepsiya and violation of ossification.

Isolated cases anomalad Pierre-Robin are always sporadic. Anomalad is part of a syndrome of multiple birth defects, inheritance is determined depending on the type of inheritance underlying syndrome. Relevant in this syndrome is to eliminate all adverse factors in the prenatal period, child development, prenatal diagnosis of medical genetic counseling to prevent the birth of a child with an inherited disease.

**Key words:** anomalad Pierre-Robin; children.

**ВСТУП.** Аномалад (синдром) П'єра Робена, або «уроджений глосоптоз із мікрогнатією», – уроджена вада щелепно-лищевої ділянки з вираженим недорозвитком нижньої щелепи як наслідок зменшення ротової порожнини і западання язика, що перешкоджає змиканню піднебінних пластинок, з формуванням щілини м'якого піднебіння, що часто поєднується з множинними іншими аномаліями. Вперше його описав французький стоматолог Р. Robin у 1929 р. Трапляється в популяціях 1 випадок на кожні 10–30 тис. новонароджених. Співвідношення між дівчатками і хлопчиками – 1:1. Успадкування може відбуватися за аутосомно-домінантним і аутосомно-рецесивним типами. В основі даного синдрому лежить аномалія росту і розвитку зародка, що характеризується порушенням розвитку початкового зародкового стану (внаслідок вади першої зябрової дуги). Язик розміщений сильно назад, досягаючи синусів носа, між глотково-піднебінними дужками, які орієнтовані сильно вниз. Розвиток цих аномалій зумовлений, на думку окремих авторів [1, 5], деякими інфекціями матері під час вагітності або нейрогенетичними порушеннями, наявністю механічної компресії всередині матки, а на думку інших [2, 6], вони виникають внаслідок сімейної спадковості (на їх користь вказують вади обличчя в деяких членів однієї чи іншої родини). Етіопатогенетичні ланки синдрому П'єра Робена показано на схемі.

Основні діагностичні критерії:

1. Мікрогнатія (мала, коротка нижня щелепа) та (або) ретрогнатія (запала нижня щелепа). У хворого характерний профіль, подібний на пташиний рот, «пташине обличчя», рот до кінця не закривається, тому його називають «ртом акули» (рис. 1).

2. Глосоптоз (недорозвиток і западання язика) – невелика і втягнута нижня щелепа не може тримати язика в нормальному положенні, так що він впадає назад у гіпофаринкс, здавлюючи надгортанник, який відіграє роль клапана і перешкоджає проникненню повітря, одночасно порушується і ковтання. Іноді відмічається макроглісія, язик прирощений до м'яких тканин дна ротової порожнини.

3. Щілина м'якого піднебіння або «стрілчаті піднебіння» (одно- чи двобічне незрощення) (рис. 2).

У разі однобічного незрощення відмічається дефект тканин коміркового відростка, твердого та м'якого піднебін'я. Верхня щелепа розділена на два фрагменти (великий та малий). З великим фрагментом зрощений лемеш, малий частіше займає дистально-медіальне положення. Горизонтальні пластинки піднебінних кісток можуть зміщуватися вертикально. На межі твердого та м'якого піднебін'я ширина дефекту найбільша. М'яке піднебіння складається з двох коротких фрагментів, обмежених у

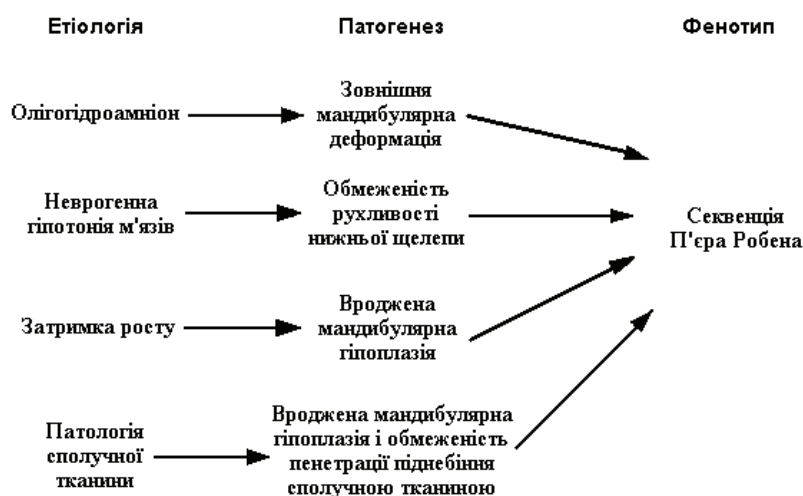


Схема. Етіопатогенетичні ланки синдрому П'єра Робена.



Рис. 1. Мікрогнатія при синдромі П'єра Робена.



Рис. 2. Щілини верхньої губи, м'якого і твердого піднебіння при синдромі П'єра Робена.

рухах. Мезофаринкс широкий, на задній стінці глотки – аденоїдні вегетації (компенсаторна реакція на наявність дефекту та хронічне запалення слизової).

У разі двобічного незрощення верхня щелепа розділена на три фрагменти – два бічних та один серединний. Останній складається з міжщелепної кістки та лемеша і може займати протрузійне положення. Лемеш розташований посередині дефекту. Бічні фрагменти включають незрощені фрагменти верхньої щелепи, піднебінної кістки. Її горизонтальні пластинки можуть займати вертикальне положення. Ширина дефекту твердого піднебіння найбільша на його межі з м'яким.

М'яке піднебіння розділене на два фрагменти, які вкорочені та обмежені в рухах. Мезофаринкс широкий, на задній стінці глотки – аденоїдні вегетації.

У разі незрощення м'якого піднебіння комірковий відросток та тверде піднебіння цілі.

М'яке піднебіння незрощене та складається з двох вкорочених фрагментів, які обмежені в рухах.

Усі ці аномалії спричиняють респіраторний дистрес-синдром, порушення дихання, неспокій, диспное з брадипное, постійний ціаноз, які особливо виражені при положенні дитини на спині, асфіксію при годуванні дити-

ни, утруднення чи неможливість ковтання, блювання, з часом – атрепсію і порушення окостеніння.

При синдромі П'єра Робена патологія ротової порожнини поєднується з вадами розвитку інших органів і систем. Найбільш частими є аномалії слухового апарату (75 % випадків) із втратою слуху в 60 % хворих [1, 4]. Крім того, описані: уроджена катаракта, міопія, вади серця, сечостатевої системи, аномалії розвитку груднини і хребта, а також полідактилія і уроджена відсутність кінцівок [5, 6]. Дефекти центральної нервової системи становлять близько 50 % випадків у пацієнтів із синдромом П'єра Робена і включають у себе: затримку розвитку психіки й мови, рухові порушення, мікро- або гідроцефалію [2, 3]. Частими бувають епілептичні напади. Розумова відсталість відзначається у 20 % хворих [5, 7].

Згідно з даними зарубіжних авторів, при проведенні високоякісного ультразвукового дослідження діагноз синдрому П'єра Робена повинен бути встановлений пренатально [7].

Перебіг і прогноз синдрому тяжкі. Смерть найчастіше настає в перші дні життя внаслідок асфіксії через глосоптоз. Пізніше, протягом першого року життя, ризик приєднання інфекцій (особливо аспіраційних пневмоній) великий і зумовлює смерть в інших випадках. Після 1–2 років життя дитини прогноз відносно хороший. Залежно від стану дихання виділяють три ступені тяжкості синдрому П'єра Робена:

- 1) легкий ступінь: дихання не утруднене, незначні труднощі з годуванням, що усуваються шляхом проведення консервативного лікування в амбулаторних умовах;
- 2) середній ступінь: помірне утруднення дихання, помірні труднощі з годуванням, що вимагають лікування в стаціонарі;
- 3) тяжкий ступінь: значне утруднення дихання, значні труднощі з годуванням протягом тривалого часу, що призводять до необхідності введення інтраназального зонда в нижні дихальні шляхи або трахеостомії [1, 5].

Основні ускладнення при синдромі П'єра Робена:

- 1) обструкція верхніх дихальних шляхів, яка викликає стридорозне дихання, ларингомаліцію, а в тяжких випадках – асфіксію під час сну;
- 2) відставання у фізичному розвитку;
- 3) відставання в психомоторному розвитку;
- 4) порушення мови;
- 5) хронічні інфекційні захворювання вуха, що призводять до втрати слуху;
- 6) ортодонтичні проблеми;
- 7) апное, смерть під час сну.

Лікування. Дієта: годування дитини в ортостатичному положенні або через шлунковий зонд, у ранній період життя – положення на боці з опущеним головним кінцем, при необхідності – назофарингеальна або ендотрахеальна інкубація. Хірургічне: глосопексія – корекція глосоптозу, в тяжких випадках – гастростома. Щілину м'якого піднебіння коригують рано – з 1 до 2-х років залежно від виду незрощення, виконуючи пластичну операцію, за допомогою акрилової пластинки, тимчасово, до 3-річного віку, після чого можна її повністю закрити. Незрощення піднебіння ліквідують з 1 до 2-х років залежно від виду незрощення. У більш старшому віці проводять ортопедичне й оперативне лікування нижньої мікрогнатії. Операції на щелепах виконують у 12–16 років. Ортодонтичне ліку-

вання протягом усього періоду реабілітації (до 18 років) направлено на досягнення оклюзії зубних рядів.

Дане дослідження проведено на випадку з практики. Вікторія, 29.01.2014 р., була прийнята на стаціонарне лікування в пульмонологічне відділення Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні зі скаргами на підвищення температури тіла до фебрильних цифр, малопродуктивний вологий кашель, задишка. З анамнезу захворювання: захворіла за 3 дні до госпіталізації, коли підвищилась температура тіла до фебрильних цифр, з'явилися кашель, задишка. З анамнезу життя: дитина від II вагітності, яка перебігала на фоні дисфункції плаценти, дворогої матки, анемії II ступеня, поперечного положення плода. Пологи II, термінові, шляхом кесаревого розтину. Маса при народженні – 3050 г, довжина тіла – 47 см. Від народження стан дитини тяжкий за рахунок дихальних, неврологічних розладів, уроджених вад розвитку (мікроглюсія, мікрогнатія, прогнатія, косорукість, клишоногість). Дитина різко млява, на огляд не реагує, на больові подразники – мінімальна болюча гримаса, вираз обличчя болісний. М'язова тотальна гіпотонія, гіпорексія, порушення смоктання і ковтання. Приведені кисті й стопи, контрактури в гомілковостопних суглобах. Порушення дихання, яке зумовлене западанням язика та виникненням при цьому короткочасних апное. Шкірні покриви і видимі слизові оболонки чисті, блідо-рожеві, періоральний і акроціаноз. Активна участь в акті дихання допоміжної мускулатури. Над легеньми: коробковий звук, вкорочення нижче кутів лопаток, послаблене пуерильне дихання, множинні вологі хрипи з обох сторін. Діяльність серця ритмічна, тони послаблені, систолічний шум на верхівці. Перебувала у відділенні інтенсивної терапії новонароджених обласного перинатального центру, відділенні патології новонароджених ТОДКЛ. Діагноз: перинатальне ураження ЦНС гіпоксично-ішемічного генезу, синдром пригнічення, гострий період, тяжка форма. Позагоспітальна двобічна пневмонія аспіраційно-бактеріального генезу, IV ступеня тяжкості, гострий період, ДН II ступеня. Аномалад П'єра Робена.

При госпіталізації: стан тяжкий за рахунок інтоксикаційного синдрому, ознак дихальної недостатності, неврологічної симптоматики. Шкірні покриви бліді, періоральний ціаноз. Дихання через ніс утруднене. Над легеньми: вкорочення перкуторного звуку паравертебрально, жорстке дихання, сухі та вологі різнокаліберні хрипи, ЧД – 56–60 за 1 хв. Діяльність серця ритмічна, тони послаблені, ЧСС – 138 за 1 хв. Живіт м'який, печінка + 2 см.

Обстеження: загальний аналіз крові: E<sub>r</sub> –  $3,69 \times 10^{12}$ , Hb – 118 г/л, КР – 1,0, Le –  $11,5 \times 10^9$ , п – 10 %, с – 32 %, е – 2 %, л – 49 %, м – 7 %. Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 54 г/л, глюкоза – 5,0 ммоль/л, креатинін – 0,048, білірубін – 17,8 мкмоль/л, калій – 5,4 ммоль/л, натрій – 142,8 ммоль/л, кальцій – 0,83 ммоль/л, АлАТ – 0,387, АсАт – 0,300. Загальний аналіз сечі – без особливостей. Група крові: А (II), резус позитивний. Аналіз сечі на уринолізис: слабопозитивна проба Сулковича. Пілокарпіновий тест – 16,0 мекв/л (норма 0–30). Цитогенетичне обстеження – передчасне розходження хромосом. Рентгенографія органів грудної порожнини: периваскулярна, перибронхіальна інфільтрація з елементами вогнищевості. Реберно-діафрагмальні синуси вільні, сог – талія згладжена, межі органів середостіння розширені за рахунок вилочкової залози. ЕхоКС: ВВС (31.01.2014) – відкрита артеріальна протока до 2 мм, відкрите овальне вікно до 2,5 мм, поперечна хорда в

середній третині лівого шлуночка. КТ головного мозку: півкулі мозку, мозочок, стовбур розвинені правильно. Симетричність структур збережена. Серединні структури не зміщені, речовина мозку без видимих вогнищевих змін, біла та сіра речовини чітко диференційовані. Щільність білої речовини в тім'яно-потиличних частках симетрично знижена, диференціація базальних ядер знижена (можливо, як прояв гіпоксично-ішемічного ураження). Крововиливів інтрапаренхімально, між оболонками мозку не видно. Серединні структури не зміщені. Бічні шлуночки симетричні, не розширені. Лікворні шляхи візуалізуються задовільно, не зміщені, без ознак компресії. Підпаутинні простори не розширені. Турецьке сідло без видимих об'ємних утворів. Орбіти – очні яблука симетричні, структура без видимих уражень, контури рівні. Окорухові м'язи, зорові нерви чітко контуруються, не потовщені. Ретробульбарна клітковина вільна. Кістково-деструктивних змін не виявлено. КТ органів грудної порожнини: легенева тканина «задихана», ателектазів чи вогнищево-інфільтративних змін не виявлено. Бронхи прохідні. Вільна рідина, газ у плевральних порожнинах не визначаються. Кістковий скелет без видимих деструктивних змін. Скринінг визначення слуху – реєструється двобічно на всіх частотах. ПЛР крові на токсоплазмоз, цитомегаловірус, вірус герпесу I та II типів – не виявлено. Консультації спеціалістів – лор: уроджений стридор; окуліст: ангіопатія сітківки обох очей; генетик: аномалад П'єра Робена; невролог: синдром рухових порушень, із м'язовою гіпотонією, на фоні аномаладу П'єра Робена; щелепно-лицевий хірург: аномалад П'єра Робена (операція з ліквідації мікрогнатії у 12–16 років); торакальний хірург: даних про уроджену ваду трахеобронхіального дерева немає.

Дитину консультував дитячий щелепно-лицевий хірург у дитячій клінічній лікарні № 7, на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії дитячого віку Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Лікування: суміш «Нутрілон» через зонд, цефтріаксон, лазолван, неофілін, лактіале, внутрішньовенно фізрозчин, еуфілін, дексон, глюкоза, вітамін С, парацетамолові свічки.

При виписуванні: стан дитини середнього ступеня тяжкості, з позитивною динамікою: активна, на огляд реагує адекватно, посміхається, покращився м'язовий тонус, активізувалися рефлекс орально-спінального автоматизму, відновився рефлекс смоктання, значно рідше потребує санації верхніх дихальних шляхів, періодично має місце вологий кашель, нападів апное не спостерігалось, Sp – 97 %. Шкірні покриви та видимі слизові чисті, блідо-рожеві, вдалося досягнути суттєвої корекції кістково-м'язових деформацій верхніх та нижніх кінцівок. Над легеньми – жорстке дихання, періодичні вологі провідні хрипи, кількість яких зменшується після санації.

**ВИСНОВКИ.** Ізольовані випадки аномаладу П'єра Робена завжди спорадичні. Аномалад є складовою частиною синдрому множинних уроджених вад розвитку, успадкування визначається залежно від типу успадкування основного синдрому.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Актуальними при даному синдромі є виключення всіх несприятливих факторів у допологовий період розвитку дитини, пренатальна діагностика, проведення медико-генетичного консультування з метою попередження народження дитини зі спадковим захворюванням.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Хирургическое лечение новорожденных и грудных детей с синдромом Пьера-Робена / С. А. Дубин, Д. Ю. Комелягин, Н. В. Злыгарева [и др.] // Рос. вестн. детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – № 2. – С. 33–39.
2. Синдром Пьера Робена у детей / Л. Г. Кириллова, Л. И. Ткачук, А. А. Шевченко [и др.] // Междунар. неврол. журн. – 2010. – № 3. – С. 18–23.
3. Последовательность Пьера Робена в детской практике / Л. Г. Кириллова, Л. И. Ткачук, А. А. Шевченко [и др.] // Перинатология и педиатрия. – 2010. – № 2. – С. 32–39.
4. Синдромы врожденных вад, що впливають на зовнішній вигляд обличчя (синдром П'єра-Робена аномалад). МКХ-10

Q 87.0: Протокол надання стоматологічної допомоги // Стоматолог Інфо-Х. – 2010. – № 12. – С. 67.

5. Шевченко О. А. Синдром Пьера Робена в детской практике. Современный взгляд на проблему / О. А. Шевченко // Журн. практичного лікаря. – 2009. – № 1. – С. 29–32.

6. Тактика ведения новорожденных с синдромом Пьера-Робена / Е. В. Мельникова, М. Г. Карачунский, Г. В. Тамазян [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – № 5. – С. 36–37.

7. Robin Sequence: From diagnosis to development of an effective management plan / K. N. Evans, K. C. Sie, R. A. Hopper [et al.] // Pediatrics. – 2011. – Vol. 5. – P. 936–948.

## REFERENCES

1. Dubin, S.A., Komelyagin, D.Yu. & Zlygareva, N.V. (2011). Khirurgicheskoye lecheniye novorozhdennykh i grudnykh detey s sindromom Pyera-Robena [Surgical treatment of newborns and infants with Pierre-Robin syndrome]. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii – Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*, 2, 33-39 [in Russian].
2. Kirillova, L.G., Tkachuk, L.I. & Shevchenko, A.A. (2010). Sindrom Pyera -Robena u detey [The syndrome of Pierre-Robin in children]. *Mezhdunarodniy neurologicheskiy zhurnal – International Neurological Journal*, 3, 18-23 [in Russian].
3. Kirillova, L.G., Tkachuk, L.I. & Shevchenko, A.A. (2010). Posledovatel'nost' Pyera-Robena v detskoy praktike [The sequence of Pierre-Robin in children's practice]. *Perinatologiya i pediatriya – Perinatology and Pediatrics*, 2, 32-39 [in Ukrainian].
4. (2010). Syndromy vrodzhenykh vad, shcho vplyvaiut na zovnishnii vyhlid oblychchia (syndrom Pjera-Robena anomalad)

[Congenital defects syndromes that affect the appearance of the face (Pierre-Roben anomalad syndrome)] МКХ-10 Q 87.0: *Protokol nadannia stomatolohichnoi dopomohy Stomatoloh Info-H. Protocol for the provision of dental care Dentist Info-X*, 12, 67 [in Ukrainian].

5. Shevchenko, O.A. (2009). Syndrom Pyera-Robena v detskoy praktike. Sovremennyy vzglyad na problemu [The syndrome of Pierre-Robin in children's practice. Modern view of the problem]. *Zhurnal praktychnoho likaria – Journal of Practical Doctor*, 1, 29-32 [in Ukrainian].

6. Melnikova, Ye.V., Karachunskiy, M.G., & Tamazyan, G.V. (2008). Taktika vedeniya novorozhdennykh s sindromom Pyera-Robena [Tactics of management of newborns with the syndrome of Pierre-Robin]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii – Questions of Practical Pediatrics*, 5, 36-37 [in Ukrainian].

7. Evans, K.N., Sie K.C., & Hopper R.A. (2011). Robin Sequence: From diagnosis to development of an effective management plan. *Pediatrics*, 5, 936-948.

Отримано 30.03.17

УДК 616-056.3-053.3:613.26/.28:[577.151:616-008.64  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.2.7796

©О. А. Строй, Л. В. Сліпачук, А. М. Антошкіна, Л. М. Казакова

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

## КОРЕКЦІЯ ЛАКТАЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ З ПРОЯВАМИ АЛЕРГІЇ НА ХАРЧОВІ ПРОДУКТИ

**Мета дослідження** – вивчити вплив корекції лактазної недостатності на стан здоров'я дітей грудного віку з проявами алергії на продукти харчування.

**Матеріали та методи.** Обстежено 35 дітей віком від 2 до 14 місяців з харчовою алергією. В дослідження були включені пацієнти з передбачуваною лактазною недостатністю за результатами попереднього визначення рН калу (значення нижче 5,5). Дітям проведено загальноклінічне обстеження, копрологічне дослідження випорожнень з визначенням рН калу, посів калу на дисбактеріоз у динаміці.

**Результати дослідження та їх обговорення.** В усіх дітей відмічались ті чи інші прояви харчової алергії. Діти перебували на природному – 16 (45,7 %), частково грудному – 14 (40 %) і штучному – 5 (14,3 %) вигодовуванні. При дослідженні мікробного пейзажу кишечника у більшості дітей загальна кількість кишкової палички залишалась у межах норми, зменшення кількості біфідо- і лактобактерій спостерігалось, відповідно, у 25,7 та 60,0 % пацієнтів. У абсолютної більшості обстежуваних висівалась умовно-патогенна мікрофлора. Після обстеження всім дітям було призначено лікування, яке включало гіпоалергенну дієту для матері-годувальниці та/або дитини, замісну ферментну терапію препаратом лактази «Мамалак». Форма випуску – краплі, які містять в 1 мл розчину 3000 ALU лактази. Препарат призначався з розрахунку 750 ALU лактази (5 крапель) на 100 мл грудного молока або молочної суміші перед кожним годуванням терміном 60 днів. Через 30 днів клінічне покращення перебігу шкірного і гастроінтестинального синдромів відмічено у кожній третій дитини (11–31,4 %), у частини дітей (близько 25 %) спостерігалися позитивні зміни у складі мікрофлори кишечника. До кінця терміну спостереження кількість дітей з позитивними клінічними результатами збільшилась до 29 (82,9 %).

**Висновки.** У дітей грудного віку з проявами алергії на харчові продукти можливе формування лактазної недостатності. Додавання препарату лактази до комплексної терапії, рекомендованої при алергічних захворюваннях, сприяло покращенню стану здоров'я дітей у абсолютній більшості випадків.

**Ключові слова:** харчова алергія; гастроінтестинальний синдром; лактазна недостатність; препарат лактази.

### КОРЕКЦИЯ ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА С ПРОЯВЛЕНИЯМИ АЛЛЕРГИИ НА ПРОДУКТЫ ПИТАНИЯ

**Цель исследования** – изучить влияние коррекции лактазной недостаточности на состояние здоровья детей грудного возраста с проявлениями аллергии на продукты питания.

**Материалы и методы.** Проведено обследование 35 детей в возрасте от 2 до 14 месяцев с пищевой аллергией. В исследование были включены пациенты с предполагаемой лактазной недостаточностью по результатам предварительного определения рН кала (значение ниже 5,5). Детям проведено общеклиническое обследование, копрологическое исследование испражнений с определением рН кала, посев кала на дисбактериоз в динамике.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У большинства обследованных детей были выявлены кожный и гастроинтестинальный синдромы. Дети находились на естественном, частично грудном и искусственном вскармливании. Наблюдалось нарушение микробиоценоза кишечника: снижение бифидо- и лактобактерий, избыточный рост условно-патогенной флоры. После обследования всем детям было назначено лечение, которое включало гипоаллергенную диету для кормящей матери и/или ребенка, заместительную ферментную терапию препаратом лактазы «Мамалак». Форма выпуска – капли, которые содержат в 1 мл раствора 3000 ALU лактазы. Препарат назначался из расчета 750 ALU лактазы (5 капель) на 100 мл грудного молока или молочной смеси перед каждым кормлением на протяжении 60 дней. Через 30 дней клиническое улучшение течения кожного и гастроинтестинального синдромов отмечено у каждого третьего ребенка (11–31,4 %), у части детей (приблизительно 25 %) наблюдались положительные изменения в составе микрофлоры кишечника. До конца срока наблюдения количество детей с положительными клиническими результатами увеличилось до 29 (82,9 %).

**Выводы.** У детей грудного возраста с проявлениями аллергии на пищевые продукты возможно формирование лактазной недостаточности. Применение препарата лактазы в составе комплексной терапии, рекомендованной при аллергических заболеваниях, способствовало улучшению состояния здоровья у абсолютного большинства детей.

**Ключевые слова:** пищевая аллергия; гастроинтестинальный синдром; лактазная недостаточность; препарат лактазы.

### CORRECTION OF LACTOSE DEFICIENCY IN INFANTS WITH SYMPTOMS OF ALLERGY TO FOODS

**The aim of the study** – to investigate an effort of correcting lactose deficiency to the health of infants with symptoms of allergy to foods.

**Materials and Methods.** The study involved 35 children aged 2 to 14 months with food allergy. The study included patients with lactase deficiency predictable for the previous definition of fecal pH values (below 5.5). Children underwent general clinical examination, scatological study the definition of fecal pH, crop fecal bacteria overgrowth dynamics.

**Results and Discussion.** In all the children we recorded certain manifestations of food allergy. The children were on breast feeding – 16 (45.7 %), partially breastfed – 14 (40 %) and artificial – 5 (14.3 %) feeding. In the study of microbial landscape of the intestine in most children the total number of E.coli remained in the normal range. Reducing the number of bifid bacteria and lactobacilli observed respectively in 25.7 % and 60.0 % of patients. The most observed children had pathogenic micro flora. All

children after examination were prescribed the treatment that included hypoallergenic diet for breastfeeding mother and / or child, enzyme replacement therapy with lactase "Mamalak." Product – drops containing 1 ml solution in 3000 ALU lactase. The drug was administered at the rate of 750 ALU of lactase (5 drops) per 100 ml of breast milk or replacement before each feeding period of 60 days. Every 3-rd child had clinical improvement of skin- and gastrointestinal syndromes (11–31.4%). A part of children (approx. 25 %) had positive changes in the intestinal micro flora. An amount of children rose till the end of observation up to 29 (82.9 %).

**Conclusions.** Infants having symptoms of allergy to food can get formed lactose deficiency. Addition of lactase medicine to complex therapy is recommended for allergic diseases contributed to the health improvements of children in most cases.

**Key words:** food allergies; gastrointestinal syndrome; lactase deficiency; drug lactase.

**ВСТУП.** Однією з актуальних проблем сучасної педіатрії є харчова алергія (ХА), частота якої достовірно не відома, але, за даними літератури, вона коливається в межах 6–8 % у дітей раннього віку і постійно збільшується. ХА – це змінена реакція на їжу з доведеним імуноопосередкованим механізмом за рахунок як ІgЕ-залежних, так і ІgЕ-незалежних реакцій та їх комбінації, що клінічно проявляється шкірним, респіраторним і гастроінтестинальним синдромами [1–3]. Етіологічно значущими алергенами харчових продуктів є прості білки або глікопротеїди. У дітей грудного віку ХА найчастіше зумовлена білками коров'ячого молока (казеїном та сироватковими), курячого яйця, злаків (особливо пшениці) [4, 5].

Харчова алергія може проявлятися з перших місяців життя дитини, яка перебуває як на штучному, так і на грудному або частково грудному вигодовуванні. Передумовами такого раннього початку проявів ХА є цілий ряд факторів, в основному зумовлених анатомо-фізіологічними особливостями травної системи дітей раннього віку, зокрема відносно великою поверхнею слизової оболонки травного тракту, яка постійно контактує з алергенами; зниженою протеолітичною активністю ферментів, недостатнім продукуванням SіgА, який зв'язує антигени в пристінковому шарі; порушенням формування нормального кишкового біоценозу [5, 6, 15].

У дітей грудного віку найчастішим проявом ХА є розвиток шкірного синдрому. Шкірний синдром може доповнюватися гастроінтестинальним, адже кишечник має свою імунну систему. Гастроінтестинальні розлади при ХА проявляються абдомінальним болем і диспепсичним синдромом: зригуванням, метеоризмом, зміною частоти і характеру випорожнень (частіше рідкі випорожнення). Проте клінічні прояви останнього не мають якихось особливих ознак, які б чітко вказували на їх алергічну природу. Вказаний спектр проявів можливий також при функціональних гастроінтестинальних захворюваннях дітей раннього віку чи лактазній недостатності (ЛН).

Незважаючи на поліморфізм клінічних проявів при ХА, шлунково-кишковий тракт є тим органом, з ураження якого все починається. Численні дослідження свідчать про зміни мікробіоти й ознаки імунного запалення слизової оболонки кишечника. У частини пацієнтів з харчовою ентеропатією виявлена часткова атрофія ворсинок. Алергічна ентеропатія може ускладнюватися вторинною ЛН [4, 6, 9, 12, 14, 15].

Як відомо, лактоза (молочний цукор) є основним вуглеводом молока. У дітей першого півріччя життя лактоза забезпечує вагому частину добової енергетичної потреби. Лактоза гідролізується в тонкій кишці ферментом  $\beta$ -D-галактозидазою (лактазою) на глюкозу і галактозу (остання входить до складу цереброзидів білої речовини

головного мозку). Частина неферментованої лактози потрапляє в товсту кишку, що має важливе фізіологічне значення. Там її ферментація відбувається переважно за рахунок ферментів молочнокислих бактерій з утворенням речовин, які сприяють розмноженню нормальної мікробіоти кишечника (біфідуму і лактобактерій, кишкових палички з нормальними ферментативними властивостями та інших), беруть участь у регуляції іонного обміну, мікроциркуляції, секреції слизу, активують місцевий імунітет, поповнюють енергетичні потреби клітин кишкового епітелію, отже, впливають на проліферацію і диференціацію колоноцитів. Найчастішою формою порушення метаболізму лактози є ЛН [1, 3].

ЛН – патологічний стан, який розвивається внаслідок повного дефіциту (алактазія) або часткового дефіциту ферменту (гіполактазія), що призводить до порушення розщеплення лактози в тонкій кишці. Частота ЛН у популяції змінюється залежно від географічного розташування країни (від 2 % у Швеції до > 90 % у Китаї та поряд розташованих країнах), вона зустрічається практично у всіх вікових групах. Виділяють первинну і вторинну ЛН. До *первинної ЛН* належать її варіанти, за яких зниження активності лактази відбувається без попереднього ураження ентероцитів [3, 19].

*Вторинна ЛН* зумовлена зниженням активності лактази при ураженні ентероцитів, найчастіше це гіполактазія. Вона формується на тлі запальних, атрофічних, імунних (у тому числі алергічних) процесів у кишечнику. Лактаза, порівняно з іншими дисахаридазами, локалізується найближче до вершини (в апікальній частині) ворсин щіткової облямівки ентероцитів. Саме тому при ураженні слизової тонкої кишки найчастіше розвивається ЛН порівняно з дефіцитом інших ферментів. Вторинна гіполактазія часто розвивається при хронічних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, паразитарних інвазіях. У 40 % школярів з гастроінтестинальним синдромом і підтвердженою вторинною ЛН причиною останньої названа полівалентна алергія з непереносимістю білків коров'ячого молока в анамнезі [17]. У новонароджених та дітей перших місяців життя причинами цього стану вважають перинатальні фактори (гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, внутрішньоутробну інфекцію, некротичний ентероколіт, тривалу антибактеріальну терапію та інше), в дітей другого півріччя життя – гострі бактеріальні й вірусні захворювання кишечника (відповідно, 36–55 %) з наступним вираженим кишковим дисбіозом та, ймовірно, алергією на продукти харчування [3, 10, 17–19].

При ЛН надмірна кількість нерозщепленої лактози надходить до товстої кишки і під дією ферментів (бета-галактозидаз) молочнокислих бактерій перетворюється в нерозгалужені коротколанцюгові жирні кислоти, вугле-



кислий газ, метан, водень і воду. Ферментація надмірної кількості лактози кишковими бактеріями супроводжується утворенням токсичних метаболітів (ацетону, етанолу, альдегідів та інших), які змінюють клітинний метаболізм. Розвивається кишковий дисбіоз і порушується функціонування системи «бактеріальна клітина-хазяїн». Важливим фактором, який визначає ступінь клінічних проявів, окрім зниження активності ферменту, є стан кишкової мікрофлори (її спроможність до утилізації надмірної кількості лактози). Лактоза, при всмоктуванні в неферментованому вигляді, також проявляє токсичну дію [1, 3, 13, 17, 19]. У дітей грудного віку з вторинною ЛН були виявлені порушення всіх етапів травлення (порожнинного, пристінкового, внутрішньоклітинного) зі зміною стану мукозального імунітету, мікробиоти кишечника і дисбалансом продукції прозапальних і протизапальних цитокинів [8]. Отже, прояви гіполактазії залежать від стану мікрофлори кишечника, а її кількісний і якісний склад залежить, у тому числі, від кількості нерозщепленої лактози, яка потрапляє у товсту кишку.

Водночас є публікації про те, що при зміні стану нормофлори кишечника зростає ризик появи ХА в дітей. Знижується гальмування процесів декарбоксілювання харчового гістидину і підвищується, таким чином, синтез гістаміну. Сигнали від TLR рецепторів (Toll-like reserption – рецептори узнавання антигенних структур) синантропних бактерій кишечника (нормофлори) визначають характер імунної відповіді та індукують ефекторні функції, які пов'язані з дендритними і регуляторними клітинами (Трег), хемокінами, цитокінами, що запобігають алергічним реакціям Th2-типу [6].

Серйозною підставою для обґрунтування положення, що ЛН може відігравати роль у розвитку алергічних процесів, є останні дані про роль галектинів у регуляції імунної відповіді й порушення цих процесів при надмірному зв'язуванні їх лактозою. Сімейство галектинів складається з 20 β-галактозидзв'язуючих протеїнів, які, взаємодіючи з гліканами, індукують (побуджують) різні клітинні реакції, в тому числі продукування певних цитокинів, регуляцію процесів адгезії, міграції, проліферації, апоптозу та інших. Для галектинів характерним є високий афінитет (зв'язування) до лактози. Особливе значення має галектин-9 (Gal-9), який у взаємодії з рецептором Tim-3 (CD366) і незалежно від Tim-3 бере участь у регуляції імунної відповіді при гострому і хронічному запаленні, в тому числі сприяє розвитку імунологічної толерантності. Причому регулююча дія Gal-9 в імунних процесах є двонаправленою (дуальною). Відомо, що Gal-9 бере участь і в IgE-опосередкованих процесах. Посилене продукування Gal-9 епітеліальними клітинами у відповідь на дію прозапальних тригерів активує Трег-клітини, що призводить до супресії Th2-клітин. Крім того, Gal-9 може безпосередньо зв'язуватися з IgE і попереджувати утворення комплексів антиген/IgE, послаблюючи дегрануляцію базофілів. Лактоза конкурентно (відносно певних рецепторів, з якими взаємодіє даний галектин) зв'язується з Gal-9 і блокує дію останнього, відіграючи роль тригера імунних відповідей як по Th-1 та Th-17 шляхах, так і в IgE-опосередкованих процесах [1, 2].

Таким чином, існують докази того, що ЛН сприяє розвитку алергічних процесів, і навпаки, на тлі алергічного запалення можливе формування вторинної ЛН. Особливе

значення ця проблема має в ранньому дитинстві, оскільки лактоза є головною складовою вуглеводів грудного молока.

Діагностика лактазної недостатності включає значний спектр лабораторних та інструментальних досліджень. Одні з них використовуються як орієнтовні, інші – є точними, не усі з них можна застосувати у дітей грудного віку, особливо на тлі вираженої клінічної картини (адже вони є або інвазивними, або потребують навантаження лактозою, або не можуть бути проведені через фізіологічні особливості дітей перших місяців життя). Деякі методи виконуються на рівні надання високоспеціалізованої медичної допомоги дітям і є дороговартісними. Виходячи з цього, у дітей грудного віку сімейний лікар повинен орієнтуватися перш за все на клінічні прояви, дані анамнезу (у зв'язку з чим виникла відповідна симптоматика, чи є непереносимість молочних продуктів у родичів тощо). Першим (орієнтовним) методом дослідження може бути визначення рН калу [13].

Копрологічний аналіз, за якого, крім візуальних показників, оцінюється рН калу. В дітей грудного віку нормальні значення кислотності калу  $\geq 5,5$ . Зниження вказаного показника побічно свідчить про ЛН.

Визначення концентрації лактози у фекаліях за допомогою хроматографічного аналізу. Є досить точним методом діагностики ЛН (вміст лактози в калі грудних дітей складає 0,07 %, а у дітей старшого віку в нормі не визначається).

Визначення вмісту водню у повітрі, що видихається, після навантаження лактозою.

Лактозна крива.

Визначення активності лактази в біоптатах слизової оболонки тонкої кишки. Метод вважають золотим стандартом діагностики ЛН, але він є інвазивним.

Генетичні тести необхідні для діагностики первинної ЛН.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – вивчити вплив корекції ЛН на стан здоров'я дітей грудного віку з проявами алергії на продукти харчування.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Обстежено 35 дітей, які народилися доношеними, віком від 2 до 14 місяців (20 дітей першого півріччя), з них 19 хлопчиків і 16 дівчаток. Усі пацієнти мали алергічні прояви на харчові продукти та були включені в дослідження за наявності в них передбачуваної ЛН за результатами попереднього визначення рН калу (значення нижче 5,5). Дітям проведено загальноклінічне обстеження, копрологічне дослідження випорожнень з визначенням рН калу, посів калу на дисбактеріоз у динаміці (до та через 30 днів після приймання препарату лактази), за необхідності – консультування вузьких спеціалістів.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.**

В усіх дітей відмічались ті чи інші прояви ХА. Шкірний синдром спостерігався у 100 % пацієнтів, його прояви були різного ступеня тяжкості (від сухості, свербіння і помірної гіперемії на шкірі обличчя до плямисто-папульозних, еритематозно-сквамозних та інших вогнищ запалення, характерних для atopічного дерматиту). Дітей, які мали ураження шкіри з ексудацією, ми не обстежували, бо вони часто потребували більш інтенсивної терапії. З огляду на те, що питання взаємозв'язку ХА й atopічного дерматиту остаточно не вирішено, але всі

батьки пов'язували виникнення шкірних змін зживанням тих чи інших продуктів, до дослідження було залучено як пацієнтів з діагностованим atopічним дерматитом, так і тих, у кого діагностувалась ХА. У 22 (62,9 %) пацієнтів додатково мали місце гастроінтестинальні розлади, які також проявлялись по-різному (метеоризмом, зригуванням, кишковими коліками, нестійкими випороженнями з домішками слизу). Батьки 6 (17,1 %) дітей скаржились на зниження апетиту, нестабільне збільшення маси тіла, зменшення тривалості та глибини сну. В 7 (20 %) дітей також спостерігався респіраторний синдром у вигляді випадків обструктивного бронхіту.

Діти перебували на природному – 16 (45,7 %), частково грудному – 14 (40 %) і штучному – 5 (14,3 %) вигодовуванні та отримували з 6 місяців продукти прикорму. Дані сімейного анамнезу такі: у 21 (60 %) дитини був обтяженим алергологічний анамнез (переважно по лінії матері) у вигляді алергічних реакцій чи алергічних хвороб, в 11 (31,4 %) – батьки мали хронічні захворювання носоглотки, у 17 (48,6 %) – захворювання шлунково-кишкового тракту, в 6 (17 %) – реєструвалась непереносимість коров'ячого молока серед родичів.

В індивідуальному анамнезі дітей відмічались: гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (у 15), гострі кишкові інфекційні захворювання (у 6), тривала антибактеріальна терапія з різних причин (в 11). Близько половини дітей вже отримували короткочасну терапію пре- та пробіотиками, ентеросорбентами, антигістамінними препаратами, а в деяких випадках – топічними глюкокортикоїдами (але не раніше ніж за 2 місяці до нашого обстеження).

Результати копрологічного дослідження на старті спостереження були такими: виявлено лейкоцити (10–15 у полі зору) в 7 (20,0 %) дітей, нейтральний жир чи жирні кислоти – в 11 (31,4 %), амілорею – у 15 (42,9 %), йодофільну флору – в 16 (45,7 %).

При дослідженні мікробного пейзажу кишечника в більшості дітей загальна кількість кишкової палички залишалась у межах норми, зменшення кількості біфідобактерій і лактобактерій спостерігалось, відповідно, у 25,7 та 60,0 % пацієнтів. У абсолютної більшості обстежуваних висівалася умовно-патогенна мікрофлора (переважно золотистий стафілокок, кишкова паличка зі зміненими властивостями, клебсієла, протей). В цілому зміни відповідали II–III ступеням дисбактеріозу за І. Б. Куваєвою, К. С. Ладодо (1991) (табл. 1).

Після обстеження всім дітям було призначено лікування, яке включало гіпоалергенну дієту для матері-годувальниці та/або дитини, замісну ферментну терапію

препаратом лактази «Мамалак», застосування емолієнтів (засобів для зволоження і захисту шкіри). Ми не виключали лактози з раціону харчування з урахуванням її енергетичного і пробіотичного значення, але додали препарат лактази. «Мамалак» – дієтична добавка, зареєстрована в Україні з 2011 р., що містить фермент лактази, отриманий з *Aspergillus oryzae*; фермент стійкий у кислому середовищі шлунка і зберігає активність при значних коливаннях рН у кишечнику. Форма випуску – краплі (що дуже зручно для дітей грудного віку), які містять в 1 мл розчину 3000 ALU лактази, відповідно в 1 краплі – 150 ALU лактази. Препарат призначався з розрахунку 750 ALU лактази (5 крапель) на 100 мл грудного молока або молочної суміші перед кожним годуванням терміном 60 днів. 8 (22,9 %) пацієнтів першого півріччя життя додатково отримували терапію за призначенням невролога.

Через 30 діб на тлі вищезазначеного лікування клінічне покращення перебігу шкірного і гастроінтестинального синдромів відмічено у кожній третій дитини (11–31,4 %), у частини дітей (близько 25 %) спостерігалися позитивні зміни у складі мікрофлори кишечника. Препарат лактази переносився добре, побічні ефекти не зареєстровані, випадків відміни не було.

У наступні 30 діб спостереження до вищезазначеної терапії ми додали заходи, які включали: антигістамінні препарати, засоби для нормалізації мікрофлори кишечника, ентеросорбенти, ферментні препарати, топічні ГКС. До кінця терміну спостереження кількість дітей з позитивними клінічними результатами збільшилась до 29 (82,9 %).

Отже, в частини дітей з проявами ХА (найчастіше зі шкірним синдромом у поєднанні з гастроінтестинальним) встановлено рН калу, нижче 5,5. Це опосередковано свідчить про лактазну недостатність. Ми вважали, що ЛН у цих дітей вторинна, а основним причинним фактором є алергічні запальні процеси в кишечнику. Однак практично у кожній дитини були й інші причини, які називають етіологічними для формування вторинної ЛН у дітей грудного віку (гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, кишкові інфекції тощо).

У дітей обстежуваної групи виявлені зміни в копрологічному аналізі та порушення мікрофлори кишечника. За даними літератури, у дітей раннього віку з вторинною ЛН також виявлені зміни при проведенні таких обстежень [8]. Особлива увага звертається на те, що в пацієнтів з ЛН у кишечнику та на шкірних покриттях підвищується кількість колоній *St.aureus*, що виділяє суперантиген – тригер atopічного дерматиту [2]. Серед нашого контингенту

Таблиця 1. Динаміка складу мікрофлори кишечника на тлі застосування препарату «Мамалак»

Вид мікроорганізму	До лікування (n=35)	Після лікування (n=35)
Загальна кількість кишкової палички, >10 <sup>7</sup> мк/г	32 (91,4 %)	34 (97,1 %)
Кишкова паличка зі зміненими ферментативними властивостями, >10 <sup>6</sup> мк/г	20 (57,1 %)	15 (42,9 %)
Біфідобактерії, <10 <sup>7</sup> мк/г	9 (25,7 %)	5 (14,3 %)
Біфідобактерії, >10 <sup>7</sup> мк/г	26 (74,3 %)	30 (85,7 %)
Лактобактерії, <10 <sup>6</sup> мк/г	21 (60,0 %)	11 (31,4 %)
Лактобактерії, >10 <sup>6</sup> мк/г	14 (40,0 %)	24 (68,6 %)
Умовно-патогенна мікрофлора, >10 <sup>4</sup> мк/г (протей, клебсієла, гриби типу <i>Candida</i> тощо)	21 (60,0 %)	15 (42,9 %)
Золотистий стафілокок	25 (71,4 %)	19 (54,3 %)

дітей *St.aureus* визначався у 71,1 %. З іншого боку, в дітей з atopічним дерматитом, ХА також виявляють зміни складу і профілю кишкової мікрофлори, навіть обґрунтовується запобіжне значення кишкової мікробіоти в генезі алергічних захворювань у дітей [6, 14, 16]. Так, у 80–90 % дітей з atopічним дерматитом реєстрували дисбіоз кишечника (за рахунок зниження лакто- і біфідобактерій, надлишкового зростання *S. aureus*, *Escherichia coli* зі зміненими властивостями, грибів роду *Candida*). Автори стверджують, що наявність патогенної мікрофлори призводить до аутосенсibiliзації організму з розвитком імунopatологічних реакцій переважно за IgE-залежним типом [11].

Вважаємо, що в обстежуваних нами дітей обидва процеси могли вплинути на отримані результати. Більш того, ми передбачали, що зниження біфідо- і лактобактерій буде виявлено в абсолютній більшості дітей, однак не спостерігали цього. Можливо, саме лактазна недостатність, за якої до товстої кишки надходить підвищена кількість лактози і яка, у свою чергу, сприяє росту молочнокислої флори, внесла корективи. А можливо, попередні курси лікування пре- і пробіотиками, які проводили в частини дітей, мали значення.

Призначення дітям препарату лактази на тлі гіпоалергенної дієти у третини дітей сприяло клінічному покращенню їх стану, але його додавання до комплексної терапії, рекомендованої при алергічних захворюваннях, мало позитивний ефект у більшості пацієнтів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Механизмы развития пищевой аллергии / Т. Е. Боровик, С. Г. Грибакин, С. Г. Макарова [и др.] // Педиатрия. – 2011. – Т. 86, № 4. – С. 128–134.
2. Теоретическое обоснование превентивной роли кишечной микробиоты в генезе аллергических заболеваний у детей / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов, Н. Т. Макуха [и др.] // Дитячий лікар. – 2013. – № 4 (25). – С. 5–8.
3. Гастроінтестинальна форма харчової алергії у дітей – актуальна проблема сучасності / О. М. Охотнікова, Ю. І. Гладуш, Л. В. Бондаренко [та ін.] // Здоровье ребенка. – 2015. – № 3. – С. 20–26.
4. Ревякина В. А. Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления / В. А. Ревякина // Лечащий врач. – 2013. – № 4. – С. 13–17.
5. Охотникова Е. Н. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей / Е. Н. Охотникова // Клініч. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2013. – № 2. – С. 5–13.
6. Особенности течения гастроинтестинального синдрома у детей первого года жизни, находящихся на естественном вскармливании / М. Ю. Белицкая, Т. Б. Сенцова, С. Н. Денисова [и др.] // Росс. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 5. – С. 45–51.
7. Казначеева Л. Ф. Гастроинтестинальная форма пищевой аллергии у детей / Л. Ф. Казначеева // Практик. медицина. – 2010. – № 45. – С. 88–92.
8. Клыкова Т. В. Пищевая аллергия у детей раннего возраста: подходы к диагностике и лечению / Т. В. Клыкова, Е. В. Агафонова, И. Д. Решетникова // Практик. медицина. – 2011. – № 51. – С. 125–131.
9. Абатуров А. Е. Клиническое значение избыточного содержания лактозы в диете (часть 1) / А. Е. Абатуров,

**ВИСНОВКИ.** 1. У дітей грудного віку з проявами ХА було виявлено клінічні ознаки ЛН – кольки, зригування, метеоризм, нестійкі випорожнення, зниження апетиту, порушення сну.

2. У дітей грудного віку з проявами ХА необхідно виключати ЛН. Визначення рН калу є стартовим, доступним методом дослідження.

3. У більшості дітей з ХА при наявності ЛН спостерігали порушення мікробіоценозу кишечника: зниження біфідо- і лактобактерій, надлишковий ріст умовно-патогенної флори.

4. Додавання препарату лактази «Мамалак» до комплексної терапії, рекомендованої при алергічних захворюваннях, сприяло клінічному покращенню шкірного і гастроінтестинального синдромів та позитивним змінам у складі мікробіоценозу кишечника в абсолютній більшості випадків.

5. Препарат «Мамалак» у краплях зручний у використанні, економічно вигідний, має високу клінічну ефективність та добру переносимість.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Одним із тригерних факторів розвитку алергії на продукти харчування може бути ЛН, тому дітям грудного віку з проявами ХА необхідне не тільки визначення рН калу, а й більш високоспеціалізоване обстеження – дослідження концентрації лактози у фекаліях; визначення вмісту водню в повітрі, що видихається; лактозна крива; генетичні тести.

А. А. Никулина, Ю. В. Демиденко // Здоровье ребенка. – 2016. – № 1 (69). – С. 104–109.

10. Абатуров А. Е. Лактазная недостаточность у детей / А. Е. Абатуров, А. А. Никулина, Л. Л. Петренко // Междунар. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2015. – № 2 (7). – С. 51–62.

11. Шрайнер Е. В. Лактазная недостаточность у детей: современное состояние проблемы / Е. В. Шрайнер, М. Ю. Денисов // Вестн. НГУ. Серия «Биология, клиническая медицина». – 2009. – Т. 7, вып. 4. – С. 154–157.

12. Клиника, диагностика и лечение лямблиоза у детей / Е. А. Корниенко, С. Н. Минина, С. А. Фадына, Т. Б. Лобода // Педиатр. фармакология. – 2009. – № 6 (4). – С. 40–46.

13. Актуальні питання діагностики та корекції лактазної недостатності в дітей та дорослих / Ю. І. Решетілов, І. І. Редько, Н. М. Проценко [та ін.] // Гастроентерологія. – 2014. – № 4 (54). – С. 70–75.

14. Вторичная лактазная недостаточность в клинике ротавирусных кишечных инфекций у детей / С. В. Халиуллина, В. А. Анохин, И. А. Гутор [и др.] // Практик. медицина. – 2010. – № 6 (45). – С. 110–113.

15. Мисник В. П. Непереносимость лактозы. Современные принципы патогенетической терапии / В. П. Мисник // Theoria. Український медичний вісник. – 2007. – № 12 (21).

16. Нарушения микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста с вторичной лактазной недостаточностью / О. А. Кондакова, Л. М. Мазанкова, А. М. Затевалов [и др.] // Росс. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 2. – С. 74–81.

17. Шуматова Т. А. Патогенетические и клинические аспекты формирования пищевой интолерантности /

Т. А. Шуматова, Н. Г. Приходченко, Л. А. Григорян // Тихоокеанский мед. журн. – 2011. – № 2. – С. 62–65.

18. Абатуров А. Е. Клиническое значение избыточного содержания лактозы в диете (часть 2) / А. Е. Абатуров,

А. А. Никулина, Ю. В. Демиденко // Здоровье ребенка. – 2016. – № 2 (70). – С. 151–157.

19. Круглова Л. С. Симптомокомплекс дисбиоза у больных атопическим дерматитом и методы его коррекции / Л. С. Круглова // Лечащий врач. – 2012. – № 5. – С. 38–44.

REFERENCES

1. Borovyk, T.E., Gribankin, S.G., & Makarova, S.G. (2011). Mekhanizmy razvitiya pishchevoy allergii [Development mechanisms of the food allergy]. *Pediatriya – Paediatrics*, 86, 128-134 [in Russian].

2. Volosovets, A.P., Kryvopustov, S.P., & Makukha, N.T. (2013). Teoreticheskoe obosnovanie preventivnoy roli kishhechnoy mikrobioty v geneze allergicheskikh zabolevaniy u detey [Theoretical grounding of the preventive role of intestinal microbiome in the nature of allergic diseases in children]. *Dytyachiy likar – Paediatrician*, 4 (25), 5-8 [in Russian].

3. Okhotnikova, O.M., Hladush, Yu.I., Bondarenko, L.V., Mellina, K.V., Fedushka, G.M., & Pidvyshenna, T.V. (2015). Hastroyestestinalna forma kharchovoi alerhii u ditei – aktualna problema suchasnosti [Gastrointestinal form of food allergy in children is a relevant problem of the modern age]. *Zdorovye rebenka – Child's Health*, 3, 20-26 [in Ukrainian].

4. Revyakina, V.A. (2013). Pishchevaya allergiya, gastrointestinalnye proyavleniya [Food allergy, gastrointestinal manifestations]. *Lechashchiy vrach – Consulting Physician*, 4, 13-17 [in Russian].

5. Okhotnikova, E.N. (2013). Gastrointestinalnaya pishchevaya allergiya u detey [Gastrointestinal food allergy in children]. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya – Clinical Immunology. Allergology. Infectology*, 2, 5-13 [in Russian].

6. Belitskaya, M.Yu., Sentsova, T.B., Denisova, S.N., & Kon, I.Ya. (2010). Osobennosti techeniya gastrointestinalnogo sindroma u detey pervogo goda zhizni, nahodyashchihsia na estestvennom vskarmlyvanii [Characteristics of gastrointestinal syndrome in infants who are naturally fed]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii – Russian Journal of Perinatal Medicine and Paediatrics*, 5, 45-51 [in Russian].

7. Kaznacheeva, L.F. (2010). Gastrointestinalnaya forma pishchevoy allergii u detey [Gastrointestinal form of food allergy in children]. *Prakticheskaya meditsina – Applied Medicine*, 45, 88-92 [in Russian].

8. Klykova, T.V., Agafonova, E.V., & Reshetnikova, I.D. (2011). Pishchevaya allergiya u detey rannego vozrasta: podkhody k diagnostike i lecheniyu [Food allergy in infants: approaches to diagnostic and treatment]. *Prakticheskaya meditsina – Applied Medicine*, 51, 125-131 [in Russian].

9. Abaturov, A.E., Nikylyna, A.A., & Demidenko, Yu.V. (2016). Klinicheskoe znachenie izbytochnogo sodержaniya laktozy v diete (chast 1) [The clinical relevance of excess lactose in the diet (part 1)]. *Zdorovye rebenka – Child's Health*, 1 (69), 104-109 [in Russian].

10. Abaturov, A.E., Nikylyna, A.A., Petrenko, L.L. (2015). Laktaznaya nedostatochnost u detey [Lactase deficiency in children]. *Mezhdunarodnyy zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii – International Journal of Paediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 2 (7), 51-62 [in Russian].

11. Shrainer, E.V., & Denisov, M.Yu. (2009). Laktaznaya nedostatochnost u detey: sovremennoe sostoyanie problem [Lactase deficiency in children: the current state of the problem]. *Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina. – NGU Journal. Series: Biology, Clinical Medicine*, 7, 154-157 [in Russian].

12. Korniyenko, E.A., Minina, S.N., Fadina, S.A., Loboda, T.B. (2009). Klinika, diagnostika i lechenie lyambliozu u detey [Clinical picture, diagnostics and treatment of giardiasis in children]. *Pediatricheskaya farmakologiya – Paediatric Pharmacology*, 6 (4), 40-46 [in Russian].

13. Reshetilov, Yu.I., & Pedko, I.I., & Protsenko, N.M., & Kuznetsova, L.P., & Vasytchenko, O.Yu., & Bohoslav, T.V. (2014). Aktualni pytannia diahnozyky ta korektsii laktaznoi nedostatnosti v ditei ta doroslykh [Relevant questions of diagnostics and management of lactase deficiency in children and adults]. *Hastroenterolohiia – Gastroenterology*, 4 (54), 70-75 [in Ukrainian].

14. Haliullina, S.V., Gutor, I.A., Amerkhanova, A.M., & Alyoskin, A.V. (2010). Vtorichnaya laktaznaya nedostatochnost v klinike rotavirusnykh kishhechnykh infektsiy u detey [Secondary lactase deficiency in clinical picture of rotaviral enteric infections in children]. *Prakticheskaya meditsina – Applied Medicine*, 6 (45), 110-113 [in Russian].

15. Misnik, V.P. (2007). Neperenosimost laktozy. Sovremennyye printsipy patogeneticheskoy terapii [Lactose intolerance. Modern guidelines of pathogenetic therapy]. *Terapiia Ukrainskiy medychnyi visnyk – Therapia Ukrainian Medical Journal*, 12 (21) [in Russian].

16. Kondrakova, O.A., & Mazankova, L.M., & Zatevalov, A.M., & Begiashvili, L.V., & Babin, V.N., & Dubinin, A.V. (2008). Narusheniya mikrobiotsenoza kishhechnika u detey rannego vozrasta s vtorichnoy laktaznoy nedostatochnostyu [Defects of intestinal micribiocenosis in infants with secondary lactase deficiency]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii – Russian Journal of Perinatal Medicine and Paediatrics*, 2, 74-81 [in Russian].

17. Shumatova, T.A., Prikhodchenko, N.G., & Grygoryan, L.A. (2011). Patogeneticheskie i klinicheskie aspekty formirovaniya pishchevoy intolerantnosti [Pathogenetic and clinical aspects of developing of the food intolerance]. *Tihookeanskiy meditsinskiy zhurnal – Pacific Medical Journal*, 2, 62-65 [in Russian].

18. Abaturov, A.E., Nikylyna, A.A., & Demidenko, Yu.V. (2016). Klinicheskoe znachenie izbytochnogo sodержaniya laktozy v diete (chast 2) [The clinical relevance of excess lactose in the diet (part 2)]. *Zdorovye rebenka – Child's Health*, 2 (70), 151-157 [in Russian].

19. Kruglova, L.S. (2012). Simptomokompleks disbioza u bolnykh atopicheskimi dermatitom i metody ego korektsii [Set of symptoms of dysbiosis in patients with atopic dermatitis and the methods of its management]. *Lechashchiy vrach – Consulting Physician*, 5, 38-44 [in Russian].

Отримано 17.01.17

УДК 616-995.121.24.616.992.28  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.2.7645

©Ш. А. Юсупов, Г. М. Мардыева, Б. Р. Бахритдинов

Самаркандский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан

## ОСОБЕННОСТИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕМИОТИКИ ПРИ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

**Цель исследования** – изучить особенности рентгенологической семиотики при пневмонии у детей раннего возраста в зависимости от срока гестации при рождении.

**Материалы и методы.** Проведено клинико-рентгенологическое обследование 110 детей раннего возраста (от 1 месяца до 3-х лет), больных пневмонией.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Изучены особенности рентгенологической семиотики пневмонии в зависимости от срока гестации при рождении. У детей, родившихся недоношенными, при пневмонии выявили рентгенологические признаки, характерные для продолжающейся незрелости легочной ткани, а именно: умеренную гиповентиляцию легких, распространенные мелкоочаговые тени, ограниченную сетчатую деформацию легочного рисунка и симптом «воздушной бронхограммы». Причем в возрасте от 1 года до 3-х лет вышеуказанная симптоматика несколько менее выражена, что согласуется с имеющейся информацией о реакции со стороны интерстициальной ткани в возрастной динамике. Характерные для недоношенности неинтенсивные очаги на фоне незрелых легких и относительно бедная и замедленная динамика обратных изменений подтверждают мнение о преобладании риска развития хронической легочной патологии именно при наличии в анамнезе данных о недоношенности, а также четкой взаимосвязи воспалительных изменений в легких с перинатальной патологией, незрелостью легких и организма в целом. Такие рентгенологические симптомы, как усиление и деформация легочного рисунка, понижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», мелкоочаговые тени, в свою очередь, являются рентгенологическими признаками ранних стадий, так называемых интерстициальных болезней легких, которые в последнее время привлекают внимание не только клиницистов, но и рентгенологов, морфологов в силу нарастающей распространенности. По мере прогрессирования процесса у некоторых наблюдаемых нами детей обнаруживали признаки интерстициального фиброза, появлялись полости, формировалась картина сотового легкого. Эта информация дает основания предполагать, что наличие подобных признаков у детей, родившихся недоношенными, не исключает вероятности возрастной предрасположенности к интерстициальным болезням легких.

**Выводы.** Длительно сохраняющиеся признаки незрелости легочной ткани у детей, родившихся недоношенными, накладывают отпечаток на процесс дальнейшего развития заболеваний респираторного тракта у детей раннего возраста и не исключают вероятности возрастной предрасположенности к интерстициальным болезням легких.

**Ключевые слова:** пневмония; незрелость; срок гестации; ранний возраст; рентгенография.

### ОСОБЛИВОСТІ РЕНТГЕНОЛОГІЧНОЇ СЕМІОТИКИ ПРИ ПНЕВМОНІЇ В ДІТЕЙ РАНОГО ВІКУ

**Мета дослідження** – вивчити особливості рентгенологічної семіотики при пневмонії в дітей раннього віку залежно від терміну гестації при народженні.

**Матеріали та методи.** Проведено клініко-рентгенологічне обстеження 110 дітей раннього віку (від 1 місяця до 3-х років), хворих на пневмонію.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Вивчено особливості рентгенологічної семіотики пневмонії залежно від терміну гестації при народженні. У дітей, які народилися недоношеними, при пневмонії виявили рентгенологічні ознаки, характерні для тривалої незрілості легеневої тканини, а саме: помірну гіповентиляцію легень, поширені дрібновогнищеві тіні, обмежену сітчасту деформацію легеневого малюнка і симптом «повітряної бронхограми». Причому у віці від 1 до 3-х років вищевказана симптоматика дещо менш виражена, що узгоджується з наявною інформацією про реакцію з боку інтерстиціальної тканини у віковій динаміці. Характерні для недоношеності неінтенсивні вогнища на тлі незрілих легень і відносно бідна й уповільнена динаміка зворотних змін підтверджують думку про переважання ризику розвитку хронічної легеневої патології саме при наявності в анамнезі даних про недоношеність, а також чіткого взаємозв'язку запальних змін у легенях з перинатальною патологією, незрілістю легень і організму в цілому. Такі рентгенологічні симптоми, як посилення і деформація легеневого малюнка, зниження прозорості легневих полів за типом «матового скла», дрібновогнищеві тіні, у свою чергу, є рентгенологічними ознаками ранніх стадій, так званих інтерстиціальних хвороб легень, які останнім часом привертають увагу не тільки клініцистів, але й рентгенологів, морфологів через наростання поширеності. У міру прогресування процесу в деяких дітей виявляли ознаки інтерстиціального фіброзу, з'являлися порожнини, формувалася картина стільникової легені. Ця інформація дає підстави припускати, що наявність таких ознак у дітей, які народилися недоношеними, не виключає ймовірності вікової схильності до інтерстиціальних хвороб легень.

**Висновки.** Тривалі ознаки незрілості легеневої тканини в дітей, які народилися недоношеними, накладають відбиток на процес подальшого розвитку захворювань респираторного тракту в дітей раннього віку і не виключають ймовірності вікової схильності до інтерстиціальних хвороб легень.

**Ключові слова:** пневмонія; незрілість; термін гестації; ранній вік; рентгенографія.

### PECULIARITIES OF X-RAY SEMIOTICS IN PNEUMONIA IN CHILDREN OF EARLY AGE

**The aim of the study** – to learn the features of X-ray semiotics in pneumonia in young children, depending on the gestational age at birth.

**Materials and Methods.** A clinical-roentgenological examination of 110 young children with pneumonia between 1 month and 3 years was carried out.

**Results and Discussion.** The features of the radiologic semiotics of pneumonia were studied depending on the gestational age at birth. In children born prematurely with pneumonia, there are radiographic signs characteristic of the continuing immaturity of lung tissue, namely, moderate hypoventilation of the lungs, common small-focal shadows, limited mesh deformation of the pulmonary pattern and a symptom of the "air bronchogram". And at the age of 1 year to 3 years, the above symptomatology is somewhat less pronounced, which is consistent with the available information on the response from the interstitial tissue in the age-related dynamics. Characteristic for prematurity, non-intensive foci against the background of immature lungs, and a relatively poor and slow dynamics of reverse changes confirms the prevalence of the risk of developing chronic pulmonary pathology precisely in the presence of a history of prematurity, as well as a clear relationship of inflammatory changes in the lungs with perinatal pathology, immaturity of the lungs and the organism as a whole. Such radiologic symptoms as the strengthening and as the process progresses, some of the children we observed show signs of interstitial fibrosis, cavities appear, a picture of the cellular lung is formed. Such information gives us reason to believe that the presence of such signs in children born prematurely does not exclude the possibility of age predisposition to interstitial lung diseases.

**Conclusions.** Long-lasting signs of immaturity of pulmonary tissue in children born prematurely, leave an imprint on the process of further development of respiratory tract diseases in young children and do not exclude the probability of age predisposition to interstitial lung diseases.

**Key words:** pneumonia; immaturity; term of gestation; early age; radiography.

**ВСТУПЛЕНИЕ.** Заболевания органов дыхания широко распространены среди детского населения и имеют большой удельный вес в структуре заболеваемости, особенно в первые 3 года жизни. Довольно частой формой поражения органов дыхания у детей во всех возрастных группах являются пневмонии.

Руководствуясь мнением [3, 6] о продолжающихся признаках незрелости у недоношенных детей и до 3–4-летнего возраста, использована возможность исследовать наличие этих признаков при пневмонии у детей раннего возраста в зависимости от срока гестации. Острые пневмонии у детей имеют клинические и морфологические особенности, обусловленные незрелостью легочной ткани и реакцией местного иммунитета [1]. Диагноз пневмонии считают верифицированным только в тех случаях, когда очаговое воспалительное поражение легких подтверждено рентгенологически [2].

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – изучить особенности рентгенологической семиотики при пневмонии у детей раннего возраста в зависимости от срока гестации при рождении.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведено клинко-рентгенологическое обследование 110 детей раннего возраста (от 1 месяца до 3-х лет), больных пневмонией. Обзорную рентгенографию грудной клетки проводили в прямой и, при необходимости, боковых проекциях, в вертикальном положении, при максимальном вдохе или же на высоте плача ребенка для улучшения контрастности легочных полей с экранированием гонад. Рентгенологическое обследование выполняли на аппарате марки KX050F – «Тошиба» (Япония). При рентгенографии грудной клетки детей придерживались следующих технических условий: напряжение тока – 50–55 кВ, сила тока – 100–150 мА, время выдержки – 0,03–0,1 с. Согласно Нормам радиационной безопасности (НРБ-96), эффективная эквивалентная доза (условная доза равномерного облучения всего тела) на один снимок при этом составляла 0,02–0,04 мЗв.

В зависимости от возраста и срока гестации при рождении обследованные дети составили следующие группы:

$\Gamma_1$  – дети в возрасте от 1 месяца до 1 года, из анамнеза доношенные (42);

$\Gamma_2$  – дети в возрасте от 1 месяца до 1 года, из анамнеза недоношенные (36);

$\Gamma_1$  – дети в возрасте от 1 года до 3-х лет, из анамнеза доношенные (15);

$\Gamma_2$  – дети в возрасте от 1 года до 3-х лет, из анамнеза недоношенные (17).

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.**

Изучены особенности рентгенологической семиотики пневмонии в зависимости от срока гестации при рождении. Анализ рентгенологических проявлений и сопоставление изменений при острой пневмонии у детей в возрасте от 1 месяца до 1 года, а также у детей от 1 года до 3-х лет показали, что удовлетворительные параметры легочной вентиляции лучше проявлялись в группах детей, родившихся доношенными (группы  $\Gamma_1$  и  $\Gamma_1$ ). В то же время у детей с недоношенностью в анамнезе (группы  $\Gamma_2$  и  $\Gamma_2$ ) доминировала различной степени выраженности гиповентиляция легких (78 и 65 % соответственно), в том числе симптом «матового стекла».

Что же касается такого достоверного рентгенологического симптома пневмонии, как затемнение, то во всех группах на рентгенограммах доминировали ограниченные затемнения (79, 72, 80 и 65 %), т. е. тени, площадь которых соответствовала части доли или сегментам легких. По структуре тени обычно имели гетерогенный характер (79, 69, 80 и 76 % соответственно), чаще с нечеткими контурами (98, 97, 80, 71 %). Затемнения гомогенной структуры выявляли несколько реже. На рентгенограммах при пневмонии у детей в возрасте от 1 до 3-х лет, наряду с затемнениями, которые имели слабую интенсивность и нечеткие контуры, мы наблюдали и тени средней интенсивности (67 и 41 %) с относительно четкими контурами (20 и 29 %), особенно преобладающие у доношенных детей. Это рентгенологическое проявление некоторого уплотнения легочной паренхимы обусловлено, вероятнее всего, тенденцией к хронизации воспалительного процесса в указанных группах детей. Выявление в единичных случаях указанных симптомов в группе доношенных детей можно объяснить тяжестью состояния больного из-за преморбидного фона (гипотрофия, рахит, экссудативно-катаральный диатез).

Параллельно ограниченным затемнениям у некоторой части обследованных детей (10, 39, 20 и 12 %) в медиальных зонах легочных полей нередко визуализировались единично разбросанные мелкоочаговые тени, также имевшие нечеткие контуры. Распространенные множественные мелкоочаговые тени чаще визуализировались на рентгенограммах у детей с недоношенностью в анамнезе. Так, у детей группы  $\Gamma_2$  их

выявляли в 61 % наблюдений, а в группе  $\Gamma_2$  – в 41 % наблюдений. У детей от 1 года до 3-х лет, из анамнеза доношенных, эта картина не была характерна. Следует отметить, что очаговые тени очень часто имели тенденцию к слиянию, образуя фокусы затемнений.

Затемнения легочных полей нередко сочетались с участками ограниченного компенсаторного вздутия прилегающих отделов легких. Единичные буллезные вздутия отмечали почти с одинаковой частотой во всех исследуемых группах больных (40, 39, 47 и 47 %).

Анализ рентгеноморфологической картины легочного рисунка во всех обследованных группах детей выявил превалирование характерного симптома воспалительного процесса как усиление легочного рисунка (100, 75, 67 и 88 %). Легочный рисунок на протяжении легких с обеих сторон был усилен за счет отека фиброзной стромы по ходу сосудов. На ограниченных участках определялась сетчатость вследствие отека ретикулярной стромы. Степень выявляемости таких рентгенологических признаков незрелости легких, как ограниченная сетчатая деформация легочного рисунка и симптом «воздушной бронхограммы», была больше у детей с недоношенностью в анамнезе. Так, изменение легочного рисунка по типу сетчатой доминировало в группах  $B_2$  и  $\Gamma_2$  (92 и 88 %) в противовес группам  $B_1$  и  $\Gamma_1$  (38 и 47 %). Часто имело место более гомогенное поражение легких с множественными четкими кружевоподобными плотными очагами, идущими к периферии. Симптом «воздушной бронхограммы» превалировал у детей в возрасте от 1 года до 3-х лет (80 и 71 %), нежели у детей в возрасте от 1 месяца до 1 года (24 и 50 %), что, вероятнее всего, объясняет некоторую хронизацию воспалительного процесса в дыхательных путях. Отмечалась стойкость рентгенологической картины легких в виде чередования участков пониженной прозрачности легочной ткани, чаще среднемедиальных отделов, грубого интерстициального рисунка (фиброза) и участков гипервоздушности. Обеднение легочного рисунка в незначительных случаях визуализировалось в группе детей с недоношенностью в анамнезе (8 и 12 %) и не было характерно для доношенных детей.

Обращало на себя внимание значительное увеличение корней с обеих сторон, выявляемое во всех обследованных группах детей. Если очаговые тени располагались в сегментах, проекция которых совпадала с корнем и прикорневой зоной, структура корня резко менялась. Дополнительная тень в прикорневой зоне вследствие вовлечения в процесс интерстициальной ткани очень часто создавала картину расширения корневой зоны.

В целом можно выделить, что у детей, родившихся недоношенными, при пневмонии выявляли рентгенологические признаки, характерные для продолжающейся незрелости легочной ткани, а именно: умеренную гиповентиляцию легких, распространенные мелкоочаговые тени, ограниченную сетчатую деформацию легочного рисунка и симптом «воздушной бронхограммы» (рис. 1). Причем в возрасте от 1 года до 3-х лет вышеуказанная симптоматика несколько менее выражена, что согласуется с имеющейся информацией о реакции со стороны интерстициальной ткани в возрастной динамике [7].

Обобщение полученных результатов показало, что в более старших группах детей пневмонический процесс протекает менее стремительно и захватывает меньшую площадь легких, что, вероятнее всего, связано с созре-

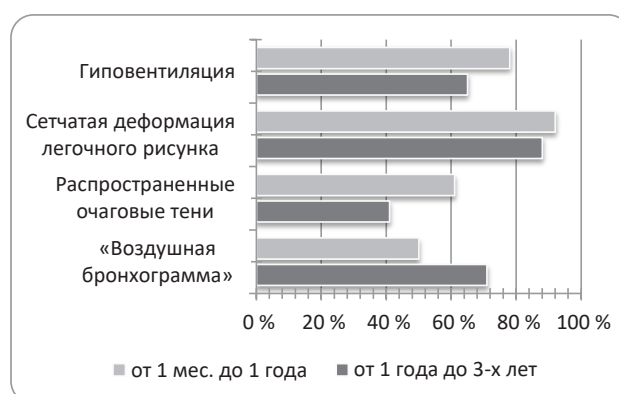


Рис. 1. Проявления рентгенологических признаков незрелости легких у детей раннего возраста.

нием легочной ткани. Характерные для недоношенности неинтенсивные очаги на фоне незрелых легких и относительно бедная и замедленная динамика обратных изменений подтверждают мнение о преобладании риска развития хронической легочной патологии именно при наличии в анамнезе данных о недоношенности, а также четкой взаимосвязи воспалительных изменений в легких с перинатальной патологией, незрелостью легких и организма в целом.

Хотелось бы отметить, что вышеперечисленные симптомы (усиление и деформация легочного рисунка, понижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», мелкоочаговые тени), в свою очередь, являются рентгенологическими признаками ранних стадий, так называемых интерстициальных болезней легких, которые в последнее время привлекают внимание не только клиницистов, но и рентгенологов, морфологов в силу нарастающей распространенности [4, 5, 7]. По мере прогрессирования процесса у некоторых наблюдаемых нами детей обнаруживали признаки интерстициального фиброза, появлялись полости, формировалась картина сотового легкого. Такая информация дает основания предполагать, что наличие подобных признаков у детей, родившихся недоношенными, не исключает вероятности возрастной предрасположенности к интерстициальным болезням легких. Вышесказанное согласуется с акцентом, что в общей детской популяции есть принципиально отдельная возрастная группа – новорожденные и дети грудного возраста; именно в этой группе существуют интерстициальные болезни легких, не имеющие эквивалентов у старших детей и взрослых, но, вероятно, связанные с функцией легких в последующие годы жизни [8].

**ВЫВОДЫ.** Длительно сохраняющиеся признаки незрелости легочной ткани у детей, родившихся недоношенными, накладывают отпечаток на процесс дальнейшего развития заболеваний респираторного тракта у детей раннего возраста и не исключают вероятности возрастной предрасположенности к интерстициальным болезням легких.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.** Рентгенологическое исследование наличия продолжающихся признаков незрелости у недоношенных детей и до 3–4-летнего возраста при пневмонии, обладая широким спектром показателей, богатой информацией о морфологических данных, будет способствовать своевременной коррекции комплексного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бубнова Н. И. Острая пневмония у детей / Н. И. Бубнова // Клеточная биология легких в норме и при патологии : руководство для врачей / под ред. В. В. Ерохина, Л. К. Романовой. – М. : Медицина, 2000. – С. 318–329.

2. Володин Н. Н. Неонатология : нац. руководство / Н. Н. Володин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.

3. Дементьева Г. М. Пульмонологические проблемы в неонатологии / Г. М. Дементьева // Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 6–12.

4. Лучевая диагностика интерстициальных болезней легких / Л. И. Дмитриева, Е. И. Шмелев, И. Э. Степанян, А. Т. Сигаев // Вестн. рентгенологии и радиологии. – 2000. – № 2. – С. 9–17.

5. Интерстициальные болезни легких : практ. руководство / [Б. М. Корнев, Е. Н. Панова, В. В. Фомин и др.] ; под ред. Н. А. Мухина. – М. : Литтера, 2007. – 432 с.

6. Каганов С. Ю. Пульмонология детского возраста и ее насущные проблемы / С. Ю. Каганов, Н. Н. Розина // Росс. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 6 (45). – С. 6–11.

7. Лев Н. С. Интерстициальные болезни легких у детей / Н. С. Лев // Росс. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 5 (53). – С. 28–35.

8. Терещенко Ю. А. Идиопатическая интерстициальная пневмония у взрослых и детей / Ю. А. Терещенко, С. Ю. Терещенко, М. В. Власова // Пульмонология. – 2005. – № 2. – С. 119–125.

REFERENCES

1. Bubnova, N.I., & Yerokhina, V.V., & Romanova, L.K. (2000). Ostraya pnevmoniya u detey [Acute pneumonia in children]. *Kletochnaya biologiya legkikh v norme i pri patologii – Cellular Biology of the Lungs in Norm and in Pathology*. Yerokhina, V.V., & Romanova, L.K. (Eds.). Moscow: Meditsina [in Russian].

2. Volodin, N.N. (2007). Neonatologiya: natsionalnoe rukovodstvo [Neonatology: national leadership]. Moscow: GEOTAR-Media [in Russian].

3. Dementeva, G.M. (2002). Pulmonologicheskiye problemy v neonatologii [Pulmonary problems in neonatology]. *Pulmonologiya – Pulmonology*, 1, 6-12 [in Russian].

4. Dmitrieva, L.I., & Shmelev, Ye.I., & Stepanyan, I.E., & Sigaev, A.T. (2000). Luchevaya diagnostika interstitsialnykh bolezney legkikh [Radiation diagnosis of interstitial lung diseases]. *Vestnik rentgenologii i radiologii – Journal of Roentgenology and Radiology*, 2, 9-17 [in Russian].

5. Kogan, Ye.A., & Mukhin, N.A., & Kornev, B.M., & Panova, Ye.N., & Fomin, V.V. (2007). Interstitsialnyye bolezni legkikh [Interstitial lung diseases]. Moscow: Littera [in Russian].

6. Kaganov, S.Yu., & Rozinova, N.N. (2000). Pulmonologiya detskogo vozrasta i yeye nasushchnyye problemy [Pulmonology of childhood and its vital problems]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii – Russian Journal of Perinatology and Pediatrics*, 6, 45, 6-11[in Russian].

7. Lev, N.S. (2008). Interstitsialnyye bolezni legkikh u detey [Interstitial lung diseases in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii – Russian Journal of Perinatology and Pediatrics*, 5, 53, 28-35 [in Russian].

8. Tereshchenko, Yu.A., & Tereshchenko, S.Yu., & Vlasova, M.V. (2005). Idiopaticheskaya interstitsialnaya pnevmoniya u vzroslykh i detey [Idiopathic interstitial pneumonia in adults and children]. *Pulmonologiya – Pulmonology*, 2, 119-125 [in Russian].

Получено 05.04.17



УДК 618.14-006.363.03-02:616.441-008.6  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.2.7793

© А. В. Бойчук, Н. О. Існюк

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

## ДЕЯКІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ ДИСФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ВИНИКНЕННЯ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ

У статті наведені дані щодо сучасних поглядів на розвиток найчастішої гінекологічної патології – лейоміоми матки. Проведено аналіз даних щодо зв'язку виникнення даного захворювання із змінами гормонального, імунного балансу організму та ролі генетичних чинників у цьому процесі. Проаналізовано значення порушення тиреоїдної функції в розвитку гіперпластичних процесів органів репродуктивної системи.

Вказано на необхідність вибору методів лікування, які дозволяють зберегти репродуктивну функцію жінки та покращити якість життя в післяопераційному періоді. Враховуючи те, що лейоміома матки – це захворювання не одного органа, а всього організму, відмічено, що лікування та профілактика рецидиву міоматозних вузлів потребують сукупності заходів, спрямованих на регуляцію зв'язків гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи і порушеного метаболічного та імунного гомеостазу, відновлення периферичної гемодинаміки, усунення запалення. Проаналізовано результати досліджень із використанням лікарських засобів різних груп. Представлено досвід використання антипрогестеронових засобів та речовин, які модулюють активність прогестеронових рецепторів та можуть бути використані у лікуванні лейоміоми матки.

**Ключові слова:** лейоміома матки; щитоподібна залоза; гормональний дисбаланс; емболізація маткових артерій.

### НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ

В статье приведены данные о современных взглядах на развитие частой гинекологической патологии – лейомиомы матки. Проведен анализ данных связи возникновения данного заболевания с изменениями гормонального, иммунного баланса организма и роли генетических факторов в этом процессе. Проанализировано значение нарушения функции щитовидной железы в развитии гиперпластических процессов органов репродуктивной системы.

Указано на необходимость выбора методов лечения, которые позволяют сохранить репродуктивную функцию женщины и улучшить качество жизни в послеоперационном периоде. Учитывая то, что лейомиома матки – это заболевание не одного органа, а всего организма, отмечено, что лечение и профилактика рецидива миоматозных узлов требуют совокупности мероприятий, направленных на регуляцию связей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и нарушенного метаболического и иммунного гомеостазу, восстановление периферической гемодинамики, устранение воспаления. Проанализированы результаты исследований с использованием лекарственных средств разных групп. Представлен опыт использования антипрогестероновых средств и веществ, которые модулируют активность прогестероновых рецепторов и могут быть использованы в лечении миомы матки.

**Ключевые слова:** лейомиома матки; щитовидная железа; гормональный дисбаланс; эмболизация маточных артерий.

### SOME ASPECTS OF THE IMPACT OF THYROID DYSFUNCTION ON THE OCCURRENCE OF UTERINE LEIOMYOMA

This article presents the development of the modern views of the most common gynecological pathology of uterine leiomyoma. We made the analysis of the occurrence of the disease due to the changes in hormonal, immune balance of the body and the role of genetic factors in the process. Also, the disturbances of the thyroid function in the development of the hyperplastic processes of the reproductive system were studied.

The article points to the necessity of choosing therapies which can save the female reproductive function and improve the quality of life in the postoperative period. The uterine leiomyoma is not the disease of one organ but of the whole organism. The article shows that the treatment and the prevention of recurrence of myoma need the set of activities, which are aimed at the regulation of relations of the hypothalamic-pituitary-ovarian system and are designed to impair the regulation of metabolic and immune homeostasis recovery of peripheral hemodynamics, eliminating inflammation.

We studied the results of the using of different groups of drugs. The using of the antiprogesterone drugs and substances that modulate the activity of progesterone receptors and may be used in the treatment of uterine leiomyoma is presented.

**Key words:** uterine leiomyoma; thyroid gland; hormonal imbalance; embolization of uterine arteries.

У структурі гінекологічної захворюваності частота виникнення гіперпластичних процесів матки залишається досить високою [1, 2].

Найчастіше діагностується лейоміома матки, яка є доброякісним гормонально-залежним пухлиноподібним утворенням репродуктивної системи. Це тривале захворювання, клінічні прояви якого змінюють фізичне здоров'я жінок та призводять до тимчасової непрацездатності на тривалий термін.

Тому важливим завданням сучасної медицини є збереження та покращення репродуктивного здоров'я населення України.

Згідно з вітчизняними та зарубіжними даними, частота виявлення цього патологічного процесу складає 25–45 % у жінок фертильного віку та 15–27 % серед жінок перименопаузального віку [3–5].

Дослідження, проведені останніми роками, свідчать, що зросла захворюваність на лейоміому матки та на-

мітилася тенденція до збільшення частоти виникнення даної патології в жінок молодого віку [6, 7].

Це пов'язують як із впровадженням у клініку нових, сучасних медичних діагностичних можливостей, так із порушенням компенсаторно-приспосувальних реакцій організму внаслідок погіршення екологічних умов, режиму харчування, психоемоційних навантажень [8].

Незважаючи на значну кількість робіт, у яких приділяється увага етіології та патогенезу міоматозних вузлів, питання щодо тригерних механізмів виникнення захворювання до сьогодні залишається остаточно не вивченим та є предметом дискусії [3, 9].

Багатопланові дослідження, які проводяться авторами, свідчать про порушення гормонального, імунного балансу та роль генетичних чинників у цьому процесі [3, 10–12]. Доведено, що порушення гормонально-рецепторних зв'язків є важливим компонентом, внаслідок якого відбувається розвиток міоми матки [3, 10, 11, 13, 14].

При поєднанні пошкоджуючих факторів в органах репродуктивної системи триває соматична мутація клітин. Відзначено, що це є важливим чинником на етапі формування проліферативного компонента в процесі регенерації уражених клітин міометрія [11, 13, 14].

Морфологічна структура та клінічні прояви цього патологічного процесу неоднорідні. На даний час у 84 % випадків лейоміоми зустрічаються множинні міоми з вузлами різного розміру та форми [14, 15]. Встановлено, якщо у матці є декілька міоматозних вузлів, то кожен з них росте незалежно один від одного [14]. Тому визначення типу росту пухлини є важливим аспектом при виборі тактики ведення пацієнтів після оперативного втручання.

Значна увага авторів спрямована на вивчення патогенезу лейоміоми матки, зокрема на порушення у функціонуванні системи гіпоталамус – гіпофіз – яєчники – кора надниркових залоз. При цьому гормональний дисбаланс є провокуючим чинником росту та розвитку міоми матки.

Ще донедавна вважали, що ця пухлина репродуктивної системи є естрогензалежним захворюванням, проте останнім часом вважають, що розвиток, а особливо прогресування росту лейоматозних вузлів відбувається під впливом прогестерону [16, 17].

Водночас у літературних повідомленнях представлені нечисленні та суперечливі дані про роль пролактину в механізмі розвитку цього доброякісного процесу [10, 11, 18]. Згідно з проведеними дослідженнями, було встановлено, що у хворих на лейоміому матки віком старше 40 років вміст пролактину перевищує аналогічні показники здорових жінок [10, 13].

Також існують повідомлення, що клітини лейоміоми матки можуть секретувати пролактин, який разом із прогестероном є одним із факторів росту міоматозних вузлів [10, 11, 19, 20].

Як відомо, нейроендокринний взаємозв'язок у регуляції функціонування організму є дуже важливий. Тому розлади діяльності цієї системи на будь-якому рівні обов'язково відображаються на функції репродуктивної системи, яка є однією із найчутливіших систем, що тонко реагує на різноманітні зовнішні впливи [14, 21].

Недостатньо вивченим питанням сучасної гінекології залишається вивчення поєднаних дисгормональних процесів різної локалізації. Поєднання захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) та гінекологічної патології може свідчи-

ти про значення порушення тиреоїдної функції в розвитку гіперпластичних процесів органів репродуктивної системи.

Дослідження, які проводяться останніми роками, свідчать про те, що у пацієток із гінекологічними захворюваннями патологія ЩЗ зустрічається частіше, ніж у здорових жінок [19, 22]. Важливе значення при цьому має вплив тиреоїдних гормонів, які необхідні для нормальної секреції фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та забезпечення гормонального гомеостазу статеві сфери [22]. Згідно з даними деяких авторів, первинна локалізація патологічного процесу у ЩЗ є пусковим механізмом для розвитку лейоміоми матки [22, 23].

Внаслідок екологічного неблагополуччя – хронічної проблеми України, питання йододифіциту, яке зумовило природні фактори нестачі йоду в їжі та воді і загострили виклики, пов'язані з аварією на ЧАЕС, визначається актуальність вивчення цього питання.

Як відомо, щитоподібна залоза – це орган, який найпершим страждає від підвищеного рівня радіації, а дефіцит надходження йоду в організм супроводжується недостатнім виробленням гормонів та зниженням її функціональної активності [24].

Так, при ендокринологічному обстеженні у жінок з міомою матки виявлено зниження функціональної активності ЩЗ, зокрема статистично значущим було зменшення вмісту вільного  $T_3$ . Також зазначено нижчий вміст ФСГ, ЛГ, прогестерону порівняно з контрольною групою й одночасно підвищений рівень пролактину та естрогенів [24].

Також було діагностовано виникнення симптоматичних фіброміом у 60 % спостережень при поєднанні патології, а саме дифузного токсичного зоба та гіпертиреозу. Встановлено, що у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом та струмектомією за наявності гіпотиреозу в 66,7 % випадків виявляються швидкозростаючі фіброміоми великих розмірів – вузлові та дифузні [23].

Проаналізувавши дані, які відображають вплив патології ЩЗ на стан репродуктивної системи жінки, ми дійшли висновку, що вони неповні та інколи суперечливі.

Враховуючи вищенаведені дані, відмітимо те, що залишаються важливими та недостатньо вивченими морфофункціональні, гормональні, імунологічні та гемодинамічні особливості розвитку при поєднанні вказаних патологічних станів.

Внаслідок негативного впливу на репродуктивну систему та фізичне здоров'я жінки важливою соціально-медичною проблемою залишається тактика лікування хворих на міому матки [1, 2, 9, 10, 13, 25, 26].

Відзначають, що при цьому перевага надається органозберігаючим підходам та нехірургічному лікуванню з метою збереження та реалізації фертильної функції, уникнення або зменшення кількості післяопераційних ускладнень та рецидивів міоми, поліпшення психоемоційного стану [1, 2, 10, 24, 27, 28].

На сьогодні розширився спектр органозберігаючих методів терапії даного захворювання, такими, як консервативна міомектомія та міні-інвазивними, зокрема рентгеноваскулярна білатеральна емболізація маткових артерій (ЕМА), сфокусований ультразвук, лапароскопічна оклюзія маткових артерій та інші. Кожна з перелічених методик має свої показання та протипоказання, переваги і недоліки.

Запропонована ще у 1994 році J. Ravina ЕМА при міомі сформувала основу для розвитку нового органозберігаючого методу лікування цієї гінекологічної патології. На сьогодні ЕМА зарекомендувала себе як досить ефективний метод лікування лейоміоми матки та широко застосовується у клінічній практиці [5, 15, 25, 28, 29–32].

Емболізація припиняє приплив крові до пухлини, що призводить до її ішемічного некрозу та дегенерації. В результаті міома піддається зворотному розвитку, а пов'язані з нею симптоми зникають або суттєво зменшуються.

Неодноразово лікарі намагались покращити ефективність ЕМА та призначали агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ) терміном на 12 тижнів перед втручанням. У групі пацієнтів, які перед операцією приймали а-ГнРГ, констатовано більшу ефективність ЕМА. Зроблено висновок, що такий результат зумовлений спазмом судин міоми, який підтримується за рахунок дії а-ГнРГ [33].

Проте при проведенні органозберігаючих операцій можуть залишатись фактори, які в подальшому сприятимуть росту новоутворень. Після видалення одного чи кількох вузлів проблема дисбалансу гормональних впливів не зникає, особливо при поєднанні процесів різної локалізації. Тому важливого значення набуває профілактика рецидивів міоматозних вузлів даної категорії жінок у післяопераційному періоді. При цьому в якості базової терапії надають перевагу антипрогестероновим засобам та речовинам, які модулюють активність прогестеронових рецепторів. Так, порівняльні результати терапії різними групами лікарських засобів у пацієнток після консервативної міомектомії довели зниження рецидиву міоми в 4,25 раза. У цьому ж дослідженні встановлено, що лікування препаратами антигестагенового ряду так само ефективно попереджає рецидиви міом, як терапія а-ГнРГ. Однак тривалість його на 2 місяці менше, воно більш зручне для жінки та не супроводжується медикаментозною менопаузою [34].

Відомо, що лейоміома в багатьох випадках супроводжується розвитком залізодефіцитної анемії, внаслідок постійних мено- та метрорагій, больового синдрому та симптомів стиснення сусідніх органів, часто призводить до безпліддя у жінок та патології вагітності.

Так, дослідження, які провели автори, переконливо доказали, що найефективніший вплив ЕМА має на маткові кровотечі та симптоми стиснення суміжних органів – відповідно, 87,1 % та 85,0 %, зменшення хронічних тазових болів склало 79,1 %, альгодисменореї – 53,3 % [35].

Досвід проведеного спостереження 160 пацієнтів з міомою матки після ЕМА засвідчив, що, за даними ульт-

развукової доплерографії, показники кровопостачання ендометрія відновлюються протягом 3 місяців та надалі залишаються в межах норми. В терміні від 1 місяця до року після ЕМА розмір міоматозних вузлів динамічно зменшується. Так, при порівнянні контрольних УЗД та МРТ органів малого таза, які здійснили через 1 місяць після ЕМА з показниками до ендovasкулярного втручання, виявлено зменшення об'єму міоматозних вузлів за УЗД на 21 % і МРТ – до 18 %. Через 3 місяці розмір зменшився при УЗД та МРТ, відповідно, на 47 % та 42 %. Після 1 року зменшення міоматозних вузлів склало 72 % згідно з даними УЗД та 65 % – по МРТ. Менш інтенсивне зменшення вузлів зафіксовано в терміні до 2 років спостереження [15].

Вивчали функцію яєчників та зміну топографії міоматозних вузлів у жінок різних репродуктивних періодів після ЕМА. Встановлено, що протягом року гормональний фон у 95,1 % спостережених не змінювався. Розмір матки зменшився у всіх пацієнток на 30–70 % від вихідних даних. У кожній четвертій із обстежених із субмукозною локалізацією вузлів відмічалось їх мігрування в порожнину матки [36].

**ВИСНОВКИ.** Слід зазначити, що до сьогодні інформація щодо таких аспектів, як особливості передопераційної підготовки та ведення постемболізаційного синдрому, оцінка ефективності та спостереження у післяопераційному періоді у жінок із лейоміомою матки після малоінвазивних методів лікування залишається неоднозначною й суперечливою.

Особливо важливого значення набуває підвищення ефективності органозберігаючої терапії лейоміоми та розробка обґрунтованого комплексу профілактики рецидивів міоматозних вузлів при поєднанні патологічних процесів різної локалізації. Потребують подальшого вивчення особливості перебігу, динаміки клінічних симптомів та даних інструментальних методів дослідження, оцінка зміни мінерального та гормонального статусу у визначеній категорії пацієнтів.

Відмітимо, що при виборі підходів до лікувально-профілактичних заходів слід керуватись індивідуальними особливостями організму жінки та патогенетично обґрунтованими механізмами розвитку захворювань.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** На перспективу ми плануємо вивчення впливу дефіциту мікроелементів селен, цинк, хром, мідь на функціональну активність щитоподібної залози та їх ролі у виникненні гіперпроліферативних процесів у матці. Зокрема на вироблення гормонів щитоподібної залози. А також роль тиреоїдної дисфункції у виникненні лейоміоми матки.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Татарчук Т. Ф. Дифференциальные подходы к органосохраняющей терапии лейомиомы матки в различные возрастные периоды / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 4. – С. 24–29.
2. Ming-Huei Cheng. Uterine myoma: a condition amendable to medical therapy? / Ming-Huei Cheng, Peng-Hui Wang // Expert Opinion on Emerging Drugs. – 2008. – Vol. 13 (Is. 1). – P. 119–133.

3. Буянова С. Н. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки / С. Н. Буянова, М. В. Мгелишвили, С. А. Петракова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 6. – С. 45–51.

4. Стрижаков А. Н. Миома матки: патогенез, диагностика, лечение / А. Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – № 4. – С. 7–18.

5. Tropeano G. The timing of natural menopause after uterine fibroid embolization: a prospective cohort study / G. Tropeano, S. Amoroso, C. Stasi // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 96. – P. 980–984.
6. Делеции генов глутатион-S-трансфераз и оксидативный стресс как факторы быстрого роста миомы матки / А. И. Малышкина, И. Н. Фетисова, Ж. А. Дюжев [и др.] // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* – 2011. – № 1. – С. 213–216.
7. Миома матки у больных молодого возраста: клинико-патогенетические особенности / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Е. А. Коган, Т. Д. Гуриев // *Акушерство, гинекология, репродукция.* – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 16–20.
8. Іванюта Л. І. Гістероскопічна оцінка стану матки у жінок з лейоміомою матки та дисфункціональними захворюваннями молочної залози / Л. І. Іванюта, І. С. Іванюта // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології* – 2012. – № 2. – С. 55–57.
9. Кулаков В. И. Гинекология. Национальное руководство / В. И. Кулаков, Г. М. Савельева, И. Б. Манухин. – ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 1076–1088.
10. Кантемирова З. Р. Стероидные гормоны, миома матки и нарушения функции печени, патогенез, перспективы лечения / З. Р. Кантемирова, А. М. Торчинов, Т. А. Жигулина // *Лечащий врач.* – 2010. – № 3. – С. 26–39.
11. Шиляев А. Ю. Фибромиома матки / А. Ю. Шиляев // *Гинекология.* – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 65–70.
12. McDonnell D. P. The mechanism of action of steroid hormones, a new twist to an old tale / D. P. McDonnell, B. Clevenger // *J. Clin. Pharmacol.* – 2013. – 33 (12):1165–72.
13. Вихляева Е. М. Патогенез, клиника и лечение миомы матки / Е. М. Вихляева, Г. А. Палладию. – Кишнев, 1982. – 236 с.
14. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е. М. Вихляевой. – 3-е изд., доп. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 784 с.
15. Отдаленные результаты эмболизации маточных артерий при миоме матки по данным ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии / Б. Х. Абишев, М. Т. Алиакпаров, Д. М. Тажибаев, Е. С. Питель // *Российский медицинский журнал.* – 2014. – № 14. – С. 1020–1022.
16. Rein M. S. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis / M. S. Rein // *Environ. Health Perspect.* – 2000. – Vol. 108 (5). – P. 791–793.
17. Kim J. J. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma / J. J. Kim, E. C. Sefton // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 358 (2). – P. 223–231.
18. Патогенетическое обоснование консервативного лечения лейомиомы матки / Н. А. Щербина, О. П. Липко, Л. В. Потапова [и др.] // *Здоровье женщины.* – 2016. – № 6 (112). – С. 121–123.
19. Maysaloun M. Abdulla. Role of ectopic prolactin on thyroid hormones level in a sample of Iraqi infertile women with uterine fibroids / Maysaloun M. Abdulla, Rayah S. Baban, Yahya Y. Z. Farid // *Iraqi J. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 10 (4). – P. 334–338.
20. Пролактин в реализации пролиферативного и морфологического действия эстрадиола на матку / В. А. Матвеева, А. А. Осипова, А. В. Самойлова [и др.] // *Проблемы репродукции.* – 2007. – Т. 13, № 6. – С. 45–50.
21. Йен С. С. Репродуктивная эндокринология / С. С. Йен, Р. В. Джаффе. – М. : Медицина, 1998. – 704 с.
22. Дубчак А. Е. Гіперпластичні процеси ендометрія та функціональний стан щитоподібної залози у жінок із неплідністю / А. Е. Дубчак, О. В. Мілевський // *Одесский медицинский журнал.* – 2003. – № 4 (78). – С. 31–33.
23. Таджиева Г. Ч. К вопросу о связи и взаимообусловленности патологии щитовидной железы и фибромиомы матки у женщин переходного периода / Г. Ч. Таджиева, С. С. Леуш, И. К. Гамачек // *Ліки України.* – 2000. – № 1. – С. 38–40.
24. Клініко-діагностичні аспекти порушень репродуктивного здоров'я жінок, які мешкають в йододефіцитних регіонах / Т. Ю. Юзвенко, Б. В. Хабрат, О. О. Литвак [та ін.] // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* – 2013. – № 1 (42). – С. 59–61.
25. Lumsden M.-A. Modern management of fibroids / M.-A. Lumsden // *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine.* – 2013. – Vol. 23 (3). – P. 65–70.
26. Давыдов А. И. Дифференцированный подход к выбору метода органосохраняющего лечения больных миомой матки / А. И. Давыдов, А. Н. Стрижаков, В. М. Пашков // *Мать и дитя : тезисы докладов VII Российского форума.* – 2005. – С. 366–367.
27. Чайка К. В. Комплексное эндохирургическое лечение женщин репродуктивного возраста с субмукозной миомой матки / К. В. Чайка, О. Л. Писарева // *Медико-соціальні проблеми сім'ї.* – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 63–67.
28. Шарафутдинов Б. М. Оптимизация рентген-эндоваскулярной эмболизации маточных артерий при лечении больных с миомой матки и маточными кровотечениями / Б. М. Шарафутдинов, Р. Ф. Акберов, А. З. Шарафеев // *Практическая медицина.* – 2015. – № 1 (86). – С. 94–97.
29. Freed M. M. Uterine artery embolization for fibroids: a review of current outcomes / M. M. Freed, J. B. Spies // *Semin. Reprod. Med.* – 2010. – Vol. 28, № 3. – P. 235–241.
30. Kim H. S. Long-term efficacy and safety of uterine artery embolization in young patients with and without uteroovarian anastomoses / H. S. Kim, B. E. Paxton, J. M. Lee // *Vasc. Interv. Radiol.* – 2008. – Vol. 19 (2 Pt. 1). – P. 195–200.
31. Mara M. Uterine fibroid embolization versus myomectomy in women wishing to preserve fertility: preliminary results of a randomized controlled trial / M. Mara // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2006. – Vol. 2. – P. 226–233.
32. Hovsepian D. A prospective comparison of the impact of uterine artery embolization, myomectomy, and hysterectomy on ovarian function / D. Hovsepian // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2006. – Vol. 7. – P. 1111–1115.
33. Пути оптимизации органосохраняющей терапии лейомиомы матки / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, И. В. Альтман [и др.] // *Международный эндокринологический журнал.* – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 10–13.
34. Миома матки: от дискуссий к инновациям. Практические рекомендации / В. Е. Радзинский, И. Ф. Фаткуллин, А. Р. Баканова, Т. А. Добрецова. – М. : Редакция журнала Status Praesens, 2014. – 16 с.
35. Татарчук Т. Ф. Эндоваскулярная билатеральная эмболизация маточных артерий в органосохраняющем лечении лейомиомы матки / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, И. В. Альтман // *Репродуктивная эндокринология.* – 2011. – № 1. – С. 10–16.
36. Фертильность пациенток с миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий / В. Г. Бреусенко, Р. И. Шалина, И. А. Краснова [и др.] // *Таврический медицинско-биологический вестник.* – 2012. – Т. 15, № 2 (58). – С. 32–35.

## REFERENCES

1. Tatarchuk, T.F., & Kosey, N.V. (2008). Diferentsyalnyye podkhody k organosokharyayushchey terapii leyomiomy matky v razlichnyye vozrastnyye periody [Differential approaches to organ-preserving therapy of uterine leiomyoma in different age periods]. *Meditsynskie aspekty zdorovya zhenshchiny – Medical Aspects of Women's Health*, 4, 24-29 [in Russian].
2. Ming-Huei Cheng. Uterine myoma: a condition amendable to medical therapy? Ming-Huei Cheng, Peng-Hui Wang. (2008). Expert Opinion on Emerging Drugs., 13, (Is. 1), 119-133.
3. Buyanova, S.N., Mheliashvily, M.V., & Petrakova, S.A. (2008). Sovremennyye predstavleniya ob etyologii, patogeneze i morfogeneze miomy matky [Modern ideas about the etiology, pathogenesis and morphogenesis of uterine myomas]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa – The Russian Journal of the Obstetrician-Gynecologist*, 6, 45-51 [in Russian].
4. Stryzhakov, A.N. (2008). Mioma matky: patogenez, diagnostika, lecheniye [Myoma of the uterus: pathogenesis, diagnosis, treatment]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii – Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 4, 7-18 [in Russian].
5. Tropeano, G. Amoroso, S., & Stasi C. (2011). The timing of natural menopause after uterine fibroid embolization: a prospective cohort study. *Fertil. Steril.*, 96, 980-984.
6. Malyskina, A.I., Fetysova, I.N., Diuzhev, Zh.A., Sytnikova, O.G., & Dobrynina, M.L. (2011). Deletsiy genov glistation-S-transferaz i oksydativnyy stress kak faktora bystrogo rosta miomy matky [Deletion of glutathione-S-transferase and oxidative stress as factors of rapid growth of uterine fibroids]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii – Current Issues of Obstetrics and Gynecology*, 1, 213-216 [in Russian].
7. Sydorova, I.S., Unanian, A.L., Kogan, Ye.A., & Guriyev, T.D. (2012). Mioma matky u bolnykh molodogo vozrasta: kliniko-patogeneticheskiye osobennosti [Myoma of the uterus in patients of young age: clinical and pathogenetic features]. *Akusherstvo, ginekologiya, reproduksiya – Obstetrics, Gynecology, Reproduction*, 1, (4), 16-20 [in Russian].
8. Ivaniuta, L.I., & Ivaniuta, I.S. (2012). Histeroskopichna otsinka stanu matky u zhinok z leiomiomoiu matky ta dysfunktsionalnyimi zakhvoriuvanniyami molochnoi zalozy [Hysteroscopic evaluation of the uterus in women with dysfunctional uterine leiomyoma and breast disease]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii – Current Issues of Obstetrics and Gynecology*, 2, 55-57 [in Ukrainian].
9. Kulakov, V.I., Savelyeva, G.M., & Manukhin, I.B. (2009). Ginekologiya. Natsionalnoye rukovodstvo [Gynecology. National Guidance]. *HEOTAR-Media*, 1076-1088 [in Russian].
10. Kantemyrova, Z.R., Torchinov, A.M., & Zhygulina, T.A. (2010). Steroidnyye gormony, mioma matki i narusheniya funktsii pecheni, patogenez, perspektivy lecheniya [Steroid hormones, uterine myoma and liver dysfunction, pathogenesis, treatment prospects]. *Lechashchyi vrach – Therapist*, 3, 26-39.
11. Shylyayev, A.Yu. (2005). Fibromioma matky [Fibromyoma of the uterus]. (2005). *Ginekologiya – Gynecology*, (7), 1, 65-70 [in Russian].
12. McDonnell, D.P., & Clevenger, B. (2013). The mechanism of action of steroid hormones, a new twist to and old tale. *J. Clin. Pharmacol.*, 33 (12), 1165-1172.
13. Vikhlyaeva, Ye.M., & Palladiyu, G.A. (1982). *Patogenez, klinika i lecheniye miomy matky [Pathogenesis, clinic and treatment of uterine fibroids]*. Kishynov [in Russian].
14. Vikhlyaeva, Ye.M. (Ed.) (2006). *Rukovodstvo po endokrynnoy ginekologii 3-ye izd. dop. [Guide to Endocrine Gynecology 3rd ed., Ext.]*. Moscow: LLC "Medical Information Agency" [in Russian].
15. Abishev, B.Kh., Alyakparov, M.T., Tazhybayev, D.M., & Pitel, Ye.S. (2014). Otdalennyye rezultaty embolizatsii matochnykh arteriy pri miome matki po dannym ultrazvukovogo issledovaniya i magnitno-rezonansnoy tomografii [Long-term results of uterine artery embolization with uterine myoma according to ultrasound and magnetic resonance imaging]. *Rossiyskiy meditsynskiy zhurnal – Russian Medical Journal*, 14, 1020-1022 [in Russian].
16. Rein, M.S. (2000). Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. *Environ. Health Perspect.*, 108 (5), 791-793.
17. Kim, J.J., & Sefton, E.C. (2012). The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 358 (2), 223-231.
18. Shcherbyna, N.A., Lypko, O.P., Potapova, L.V., Shcherbyna, I.N., & Mertsalova, O.V. (2016). *Zdorovye zhenshchiny – Woman's Health*, 6 (112), 121-123 [in Russian].
19. Maysaloun, M. Abdulla, Rayah, S. Baban, & Yahya, Y.Z. Farid (2012). Role of ectopic prolactin on thyroid hormones level in a sample of Iraqi infertile women with uterine fibroids. *Iraqi J. Med. Sci.*, 10 (4), 334-338.
20. Matveyeva, V.A., Osypova, A.A., Samoylova, A.V., Gunin, A.G., Vinikur, K.L., & Mnoyan, E.A. (2007). Prolaktin in the realization of proliferative and morphological action of estradiol on the uterus [Prolactin in the realization of proliferative and morphological action of estradiol on the uterus]. *Problemy reproduksii – Problems of Reproduction*, 13 (6), 45-50 [in Russian].
21. Yen, S.S., & Dzhafe, R.V. (1998). Reproduktyvnaya endokrynologiya [Reproductive endocrinology]. *Moscow: Meditsyna* [in Russian].
22. Dubchak, A.Ye., & Milyevskyy, O.V. (2003). Hiperplastichni protsesy endometrii ta funktsionalnyi stan shchypodibnoi zalozy u zhinok iz neplidnistiu [Hyperplastic processes of endometrium and functional state of the thyroid gland in women with infertility]. *Odeskiy medychny zhurnal – Odesa Medical Journal*, 4 (78), 31-33 [in Ukrainian].
23. Tadzhyeva, H.Ch., Leush, S.S., & Hamachek, I.K. (2000). K voprosu o svyazi i vzaimoobuslovlennosti patologii shchitovidnoy zhelezy i fibromiomy matki u zhenshchin perekhodnogo perioda [On the relationship and interdependence of thyroid gland pathology and uterine fibroids in women in the transition period]. *Liky Ukrainy – Medications of Ukraine*, 1, 38-40 [in Russian].
24. Yuzvenko, T.Yu., Khabrat, B.V., Lytvak, O.O., Lysenko, B.M., & Hyriavenko, O.Ya. Kliniko-diahnostychni aspekty porushen reproduktivnoho zdorovia zhinok, yaki meshkaiut v yododefitsytnykh rehionakh [Clinical and diagnostic aspects of reproductive health disorders of women living in iodine deficient regions]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurhiia – Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, 1 (42), 59-61 [in Ukrainian].
25. Lumsden, M.-A. (2013). Modern management of fibroids. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*, 23 (3), 65-70.
26. Davydov, A.I., Stryzhakov, A.N., & Pashkov, V.M. (2005). Diferentsirovanny podkhod k vyboru metoda organosberegayushchego lecheniya bolnykh miomoy matki [A differentiated approach to the choice of the method of organ-saving treatment of patients with uterine myoma]. *Mother and Child: Abstracts of the VII Russian Forum*, 366-367 [in Russian].
27. Chayka, K.V., & Pisareva, O.L. (2013). Kompleksnoye endokhirurgicheskoye lecheniye zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s submukoznoy miomoy matki [Complex endosurgical treatment of women of reproductive age with submucous myoma of the uterus]. *Medyo-sotsialni problemy simi – Medico-social Problems of the Family*, 18 (3), 63-67 [in Russian].

28. Sharafutdinov, B.M., Akberov, R.F., & Sharafiev, A.Z. (2015). Optimizatsiya rentgenendovaskulyarnoy embolizatsii matochnykh arteriy pri lechenii bolnykh s miomami matki i matochnimi krvotecheniyami [Optimization of X-ray endovascular embolization of uterine arteries in the treatment of patients with uterine myomas and uterine bleeding]. *Prakticheskaya meditsyna – Practical Medicine*, 1 (86), 94-97 [in Russian].
29. Freed, M.M., & Spies, J.B. (2010). Uterine artery embolization for fibroids: a review of current outcomes. *Semin. Reprod. Med.*, 28 (3), 235-241.
30. Kim, H.S., Paxton, B.E., & Lee, J.M. (2008). Long-term efficacy and safety of uterine artery embolization in young patients with and without uteroovarian anastomoses. *Vasc. Interv. Radiol.*, 19 (2 Pt 1), 195-200.
31. Mara, M. (2006). Uterine fibroid embolization versus myomectomy in women wishing to preserve fertility: preliminary results of a randomized controlled trial. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2, 226-233.
32. Hovsepian, D.A. (2006). Prospective comparison of the impact of uterine artery embolization, myomectomy, and hysterectomy on ovarian function. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 7, 1111-1115.
33. Tatarchuk, T.F., Kosey, N.V., Altman, I.V., Kondratiuk, V.A., Vasylychuk, H.M., & Sukhorebra, Ye.I. (2006). Puti optimizatsii organosokhranyayushchey terapii leyomiomy matki [Ways of optimization of organ-preserving therapy of uterine leiomyoma]. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal – International Endocrinology Journal*, 5 (3), 10-13 [in Russian].
34. Radzinskiy, V.Ye., Fatkullin, I.F., Bakanova, A.R., & Dobretsova, T.A. (2014). *Mioma matki: ot diskussiy k innovatsiyam. Prakticheskie rekomendatsii [Myoma of the uterus: from discussions to innovations]. Moscow: Redaktsiya zhurnala Status Praesens* [in Russian].
35. Tatarchuk, T.F., Kosey, N.V., & Altman, I.V. (2011). Endovaskulyarnaya bilateralnaya embolizatsiya matochnykh arteriy v organosokhranyayushchem lechenii leyomiomy matki [Endovascular bilateral embolization of uterine arteries in organ-preserving treatment of uterine leiomyoma]. *Reproduktivnaya endokrinologiya – Reproductive Endocrinology*, 1, 10-16 [in Russian].
36. Breusenko, V.G., Shalina, R.I., Krasnova, I.A., Aksenova, V.B., Aryutin, D.G., Krasnova, A.S., & Kalmykova, N.V. (2012). Fertilnost patsiyentok s miomoy matki, perenesshikh embolizatsiyu matochnykh arteriy [Fertility of patients with uterine myoma who underwent uterine artery embolization]. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik – Tavrichesky Medico-biological Journal*, 15, 2(58), 32-35 [in Russian].

Отримано 06.04.17

УДК 618.146-07:618.177:616.43  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.2.8042

© А. В. Бойчук<sup>1</sup>, В. С. Шадріна<sup>1</sup>, В. В. Сопель<sup>1</sup>, В. О. Худобяк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

<sup>2</sup>Центр планування сім'ї та репродукції людини пологового будинку  
Рівненської міської ради

## СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ШИЙКИ МАТКИ В ЖІНОК ІЗ ЕНДОКРИННИМ НЕПЛІДДЯМ

**Мета дослідження** – вивчити особливості гормональних змін в організмі жінки при патологічних процесах шийки матки.

**Матеріали та методи.** Під час обстеження використовували клінічні, біохімічні, гістологічні, апаратно-інструментальні методи обстеження. Зокрема вивчали анамністичні дані, результати CVU, цитології, Пап-тесту, даних розширеної кольпоскопії, гістологічного обстеження, УЗД, базальної температури, результатів обстеження на ІПСШ і ВПЛ методом ПЛР, гормонального обстеження.

**Результати дослідження та їх обговорення.** За період з 2011 по 2015 рік під спостереженням перебували 105 жінок віком від 18 до 42 років, середній вік яких становив (25,92±0,61) року. Критеріями для включення пацієнок у дослідження були патологічні процеси шийки матки і порушення менструального циклу. Пацієнок було поділено на 2 групи, по 40 жінок у кожній. Першу групу становили жінки із фоновими процесами шийки матки (ектопії, ектропіони, цервіцити), другу групу – жінки із передраковими захворюваннями шийки матки (дисплазії, лейкоплакії). До групи контролю входили 25 гінекологічно здорових невагітних жінок віком від 18 до 38 років, середній вік яких становив (21,44±0,38) року. При аналізі рівнів гормональних показників у жінок із ендокринними порушеннями і патологічними процесами шийки матки було встановлено вплив гіперандрогенії і недостатності лютеїнової фази на перебіг проліферативних процесів шийки матки. Виявлено, що у таких жінок спостерігається високий відсоток гіперандрогенії (у 46,25 %) та недостатності лютеїнової фази (у 32,5 %), рідше – гіперестрогенемія (у 11,25 %).

**Висновки.** Встановлено, що серед етіологічних факторів розвитку захворювань шийки матки провідне місце належить вірусним асоціаціям, видовий спектр яких складають переважно асоціації родини герпесвірусів (цитомегаловірус – 43,75 %, вірус простого герпесу ½ типу – 41,25 %, вірус Епштейна–Барр – 27,5 %), а також вірус папіломи людини – 40,0 % та інфекції, що передаються статевим шляхом (Ureaplasma spp. – 62,5 %, Chlamydia trachomatis – 11,25 %, Mycoplasma genitalium – 3,75 %).

**Ключові слова:** захворювання шийки матки; вірусне ураження; ендокринне непліддя.

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН С ЭНДОКРИННЫМ БЕСПЛОДИЕМ

**Цель исследования** – изучить особенности гормональных изменений в организме женщины при патологии шейки матки.

**Материалы и методы.** При обследовании использовались клинические, биохимические, гистологические, аппаратно-инструментальные методы обследования. В частности изучались анамнестические данные, результаты CVU, цитологии, Пап-теста, данных расширенной кольпоскопии, гистологического обследования, УЗИ, базальной температуры, результатов обследования на ИППП и ВПЧ методом ПЦР, гормонального обследования.

**Результаты исследования и их обсуждение.** За период с 2011 по 2015 год под наблюдением находилось 105 женщин в возрасте от 18 до 42 лет, средний возраст которых составлял (25,92±0,61) лет. Критериями для включения пациенток в исследование были патологические процессы шейки матки и нарушения менструального цикла. Пациентки были разделены на 2 группы, по 40 женщин в каждой. Первую группу составили женщины с фоновыми процессами шейки матки (эктопия, эктропион, цервицит), вторую группу – женщины с предраковыми заболеваниями шейки матки (дисплазия, лейкоплакия). В группу контроля входило 25 гинекологически здоровых небеременных женщин в возрасте от 18 до 38 лет, средний возраст которых составлял (21,44±0,38) года. При анализе уровней гормональных показателей у женщин с эндокринными нарушениями и патологическими процессами шейки матки было установлено влияние гиперандрогении и недостаточности лютеиновой фазы на развитие пролиферативных процессов шейки матки. Выведено, что у таких женщин наблюдается высокий процент гиперандрогении (в 46,25 %) и недостаточности лютеиновой фазы (в 32,5 %), реже – гиперэстрогенемия (в 11,25 %).

**Выводы.** Установлено, что среди этиологических факторов развития заболеваний шейки матки ведущее место принадлежит вирусным ассоциациям, видовой спектр которых составляют преимущественно ассоциации семейства герпесвирусов (цитомегаловирус – 43,75 %, вирус простого герпеса ½ типа – 41,25 %, вирус Эпштейна–Барр – 27,5 %), а также вирус папилломы человека – 40,0 % и инфекции, передающиеся половым путем (Ureaplasma spp. – 62,5 %, Chlamydia trachomatis – 11,25 %, Mycoplasma genitalium – 3,75 %).

**Ключевые слова:** заболевания шейки матки; вирусное поражение; эндокринное бесплодие.

## MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS OF PATHOLOGICAL PROCESSES OF CERVIX IN WOMEN WITH ENDOCRINE INFERTILITY

**The aim of the study** – to investigate the hormonal changes in women with cervical pathology.

**Materials and Methods.** In a study we used clinical, biochemical, histological and instrumental methods of examination. We studied the medical history, the results of CVU, cytology, Pap-test, colposcopy, data of histological examination, ultrasonography, basal temperature, the results of the PCR diagnostic of STI and HPV, hormonal tests.

**Results and Discussion.** 105 women aged from 18 to 42 years were under the supervision from 2011 to 2015, the average age was  $25.92 \pm 0.61$  years. The criteria for including patients in the study were pathological processes of cervix and menstrual disorders. Patients were divided into 2 groups, 40 women were in each group. The first group consisted of women with cervical background processes (ectopy, ectropion, cervicitis), the second group – women with precancerous diseases of the cervix (dysplasia, leukoplakia). The control group included 25 healthy women from 18 to 38 years, average age  $21.44 \pm 0.38$  years. Analyzing the levels of hormones in women with endocrine disorders and pathological processes of cervix it was found the impact of hyperandrogenism and luteal phase deficiency into proliferative processes of cervix. These women have a high percentage of hyperandrogenism (46.25 %), the luteal phase deficiency (32.5 %), rarely – hiperestrogenemiya (11.25 %).

**Conclusions.** We found that among the etiological factors of cervical diseases a leading place belongs to viral associations, mostly of herpesvirus family (CMV – 43.75 %, herpes simplex virus type 1/2 – 41.25 %, Epstein-Barr virus – 27.5 %) and human papilloma virus – 40.0 % and also to sexually transmitted infections (Ureaplasma spp. – 62.5 %, Chlamydia trachomatis – 11.25 %, Mycoplasma genitalium – 3.75 %).

**Key words:** cervical diseases; viral affection; endocrine infertility.

**ВСТУП.** Питанням діагностики та лікування патології шийки матки на сьогодні присвячено багато досліджень. Одним із найважливіших етапів у вивченні розвитку раку шийки матки, без сумніву, є встановлення етіологічного фактора – вірусу папіломи людини (ВПЛ). Ще у 1989 році Харальд цур Хаузен висунув концепцію, згідно з якою ВПЛ є причиною розвитку РШМ, за що в 2008 році отримав Нобелівську премію. Міжнародне агентство по дослідженню раку і Всесвітня організація охорони здоров'я офіційно оголосили ВПЛ 16 та 18 типів канцерогенними факторами [3, 6, 9].

Окрім того, вагомим досягненням сьогодення також є встановлення впливу гормональної дисфункції в організмі жінки на розвиток і перебіг захворювань шийки матки.

Незважаючи на наявність значної кількості робіт вітчизняних та закордонних авторів, що вивчають проблему захворювань шийки матки [8, 12], на сьогодні залишається багато актуальних питань, пов'язаних з цією патологією, над розв'язуванням яких слід активно працювати.

Патогенез захворювань шийки матки досі є дискусійним, немає чітко визначених і визнаних усіма ланок розвитку даного процесу. Це, у свою чергу, визначає той факт, що, при наявності значного арсеналу заходів та засобів для лікування патології шийки матки, їхня ефективність є недостатньою [1, 2, 3, 7]. Усе вищезазначене призводить до значної кількості рецидивів захворювання або відсутності позитивних результатів лікування і подальшого прогресування патологічних процесів.

Крім того, у жінок із захворюваннями шийки матки підвищується частота неплідності, спонтанних викиднів, передчасних пологів, інфікування плода та інших ускладнень у пологах і післяпологовому періоді. Це пов'язують із порушенням фізіологічного бар'єра, який забезпечує інфекційну резистентність [4].

Взаємозв'язок між функціональним станом гормональної системи і фоновими захворюваннями шийки матки на сьогодні залишається теж актуальною проблемою, що потребує детального вивчення, спрямування діагностичного пошуку на порушення діяльності гормональної системи жінки, оскільки виявлення етіологічного чинника розвитку патології шийки матки сприяє адекватному вибору методу лікування. Доведено, що наявність патологічних рівнів концентрації яєчникових гормонів у плазмі крові призводить до порушення процесів природної трансформації епітелію шийки і до диспластичних змін [5, 6, 10, 11].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – вивчити особливості гормональних змін в організмі жінки при патологічних процесах шийки матки.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Під час обстеження використовували клінічні, біохімічні, гістологічні, апаратно-інструментальні методи обстеження. Зокрема вивчали анамнестичні дані, результати CVU, цитології, Пап-тесту, даних розширеної кольпоскопії, гістологічного обстеження, УЗД, базальної температури, результатів обстеження на ІПСШ і ВПЛ методом ПЛР, гормонального обстеження.

Усім жінкам проводили огляд за допомогою вагінальних дзеркал, брали мазки з піхви для мікроскопічного дослідження, з поверхні шийки матки і цервікального каналу для цитологічного дослідження, проводили бімануальне дослідження.

Усім обстежуваним проводили кольпоскопічну діагностику за допомогою відеокольпоскопа МК-200 з оптичною відеосистемою і з використанням 3-ступеневого збільшення (8, 12, 20 крат) та зеленого світлофільтра для покращення контрастності зображення. Протокол кольпоскопічного обстеження оформляли згідно з Міжнародною кольпоскопічною класифікацією, прийнятою в Ріо-де-Жанейро в 2011 році.

Ультразвукове обстеження для виявлення або виключення супутньої гінекологічної патології проводили на апараті Medison SA-8000 EX.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** За період з 2011 по 2015 рік під спостереженням перебували 105 жінок віком від 18 до 42 років, середній вік яких становив ( $25,92 \pm 0,61$ ) року.

Критеріями для включення пацієнток у дослідження були патологічні процеси шийки матки і порушення менструального циклу.

Після первинного обстеження пацієнток було поділено на 2 групи, по 40 жінок у кожній. Першу групу становили жінки із фоновими процесами шийки матки (ектопії, ектропіони, цервіцити), другу групу – жінки із передраковими захворюваннями шийки матки (дисплазії, лейкоплакії). До групи контролю входили 25 гінекологічно здорових невагітних жінок віком від 18 до 38 років, середній вік яких становив ( $21,44 \pm 0,38$ ) року.

Обстеження усіх пацієнток розпочинали із вивчення скарг та збору анамнестичних даних, які реєстрували у спеціально розроблених індивідуальних картах обстеження. Особливу увагу звертали на захворювання шийки матки й інфекції, що передаються статевим шляхом в анамнезі, репродуктивну функцію. Аналіз клініко-анамнестичних даних продемонстрував, що обстежувані жінки мали схожі скарги (табл. 1). У всіх пацієнток обох груп (100,0 %) було виявлено порушення менструального циклу. Також 24 (60,0 %) пацієнтки 1 групи скаржилися



Таблиця 1. Скарги пацієнок обстежуваних груп (n), %

Скарги	1 група (n=40)		2 група (n=40)	
	абс. к-сть	відн. к-сть	абс. к-сть	відн. к-сть
Порушення менструального циклу	40	100,0	40	100,0
Виділення	24	60,0	29	72,5
Біль	10	25,0	10	25,0
Непліддя	21	52,5	15	37,5
Оволосіння за чоловічим типом	5	12,5	3	7,5
Різде збільшення ваги	3	7,5	1	2,5

на виділення зі статевих шляхів різного характеру, 10 (25,0 %) – на біль у ділянці органів малого таза в спокої, або при статевому акті, 21 (52,5 %) – на непліддя від 1 до 3 років. Первинне непліддя спостерігалось у 16 (40,0 %) пацієнок, вторинне – у 5 (12,5 %). Крім того, 3 (7,5 %) пацієнтки 1 групи скаржилися на збільшення ваги протягом останнього року, 5 (12,5 %) – на підвищене оволосіння. Основними скаргами 29 (72,5 %) пацієнок 2 групи теж були виділення зі статевих шляхів різного характеру, 10 (25,0 %) скаржилися на біль у ділянці органів малого таза у спокої, або при статевому акті, 15 (37,5 %) – на непліддя від 1 до 10 років. Первинне непліддя було виявлено у 13 (32,5 %) жінок, вторинне – у 2 (5,0 %). Також 3 (7,5 %) пацієнтки скаржилися на підвищене оволосіння, 1 (2,5 %) – на збільшення маси тіла протягом останнього року.

З метою контрацепції 13 (52,0 %) жінок групи контролю використовували презервативи, 4 (16,0 %) – метод перерваного статевого акту, 2 (8,0 %) – сперміциди, 5 (20,0 %) – не використовували жодного методу контрацепції, оскільки планували вагітність, а 1 (4,0 %) – не жила статевим життям. Серед пацієнок 1 групи презервативи використовували 5 (12,5 %), метод перерваного статевого акту – 12 (30,0 %), сперміциди – 1 (2,5 %), не використовувала жодного методу контрацепції – 21 (52,5 %) жінка. 1 з обстежуваних 1 групи (2,5 %) на момент дослідження не жила статевим життям. Серед пацієнок 2 групи презервативами користувалися 7 (17,5 %), методом перерваного статевого акту – 13 (32,5 %), сперміцидами – 1 (2,5 %), не використовували жодного методу контрацепції – 16 (40,0 %), 3 жінки (7,5 %) на момент обстеження не жили статевим життям. Варто зазначити, що усі пацієнтки 1 і 2 груп, які не використовували жодного методу контрацепції, страждали від непліддя від 1 до 10 років.

При аналізі цитологічних обстежень і результатів гістологічного дослідження було виявлено такі характеристики

стану епітелію шийки матки (рис. 1). У всіх 25 (100 %) жінок групи контролю спостерігався 1 тип цитологічного мазка (NILM). У пацієнок 1 групи переважав 2а тип цитологічного мазка, який було виявлено у 22 (55,0 %) пацієнок. 1 тип було виявлено у 18 (45,0 %) жінок. ASCUS і NILM були у 37 (92,5 %) і 3 (7,5 %) відповідно. Диспластичних змін епітелію шийки матки у жінок 1 досліджуваної групи не було виявлено жодним із використаних методів. Для пацієнок 2 групи характерними були ще більші незбіги між отриманими даними традиційного цитологічного обстеження, Pap-тесту і гістологічним висновком. Так, згідно з результатами традиційної цитології, у 15 (37,5 %) пацієнок було виявлено 1 тип, у 17 (42,5 %) – 2а, у 4 (10,0 %) – 2б і ще у 4 (10,0 %) жінок – 3а тип цитологічного мазка. Обстеження методом Pap-тесту характеризувалося наступними показниками. NILM не було виявлено в жодній обстежуваній жінки 2 групи, ASCUS спостерігався у 21 (52,5 %) пацієнтки, LSIL – у 19 (47,5 %).

Звертає на себе увагу суттєва різниця між результатами традиційного цитологічного обстеження і Pap-тесту. Аналізуючи результати цитології, Pap-тесту і гістологічного обстеження, ми виявили розбіжності між цитологічним і гістологічним висновками у 28 пацієнок 2 групи, що становить 70,0 %. Розбіжність між результатами Pap-тесту і гістологічним висновком у цих же пацієнок була меншою і спостерігалася у 50,0 % (20 жінок), що на 20,0 % менше порівняно із традиційною цитологією. Це свідчить про те, що дослідження епітелію шийки матки методом Pap-тесту є більш якісним, порівняно із традиційною цитологією, хоча, при постановці заключного діагнозу, в першу чергу слід враховувати результати гістологічного дослідження.

Оцінюючи результати кольпоскопічного обстеження, було встановлено, що у 25 (62,5 %) жінок 1 групи спостерігалися ектопії, у 5 (12,5 %) – ектропіони, екзо- та ендocerвіцити – у 10 (25,0 %). У 17 (42,5 %) пацієнок вони поєднувалися із ендометріозом або кістами шийки матки.

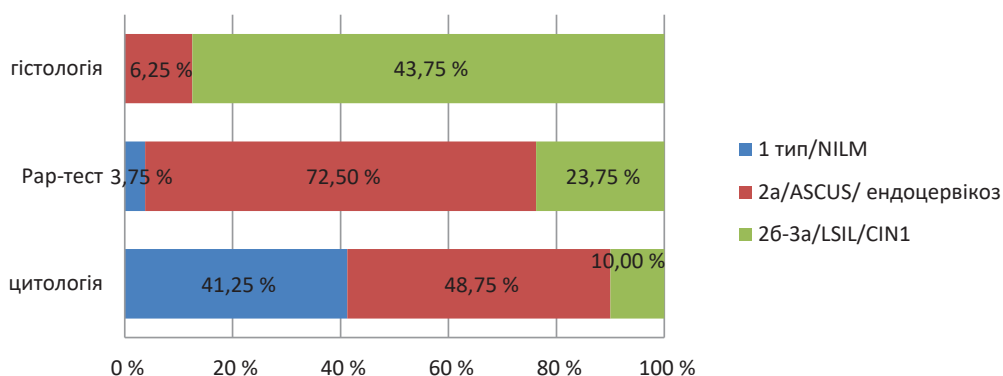


Рис. 1. Результати досліджень стану епітелію шийки матки в обстежуваних жінок 1 і 2 груп.

В обстежуваних 2 групи, згідно з результатами кольпоскопічного дослідження, нормальна кольпоскопічна картина була виявлена у 6 (15,0 %) жінок, аномальна кольпоскопічна картина 1 типу була виявлена у 25 (62,5 %) пацієнток, аномальна кольпоскопічна картина 2 типу – у 9 (22,5 %) жінок. Дисплазія різного ступеня була підтверджена гістологічно у 35 (87,5 %) жінок. Проліферуючий ендocerвікоз було виявлено у 5 (12,5 %) обстежуваних пацієнток.

При дослідженні менструальної функції виявлено, що у 23 (92,0 %) жінок контрольної групи відмічався нормальний менструальний цикл, лише у 2 (8,0 %) була альгодисменорея, на відміну від пацієнток 1 і 2 груп, де від порушення менструального циклу страждали усі жінки (табл. 2). При аналізі менструальних порушень звертає на себе увагу те, що олігоменорею і вторинну аменорею як ознаки гормональної дисфункції в організмі жінки було виявлено у 16 (40,0 %) обстежуваних 1 групи і 19 (47,5 %) 2 групи та у 6 (15,0 %) жінок 1 групи і 8 (20,0 %) 2 групи відповідно. Від альгодисменореї страждали 18 (45,0 %) пацієнток 1 групи і 13 (32,5 %) – 2 групи. Дані порушення зустрічалися з однаковою частотою в обстежуваних обох груп ( $p > 0,05$ ).

Згідно з отриманими результатами, у жінок контрольної групи ні ІПСШ, ні жодного з досліджуваних вірусних агентів не було виявлено.

Серед пацієнток 1 групи *Chlamydia trachomatis* були інфіковані 4 (10,0 %) жінки, *Mycoplasma genitalium* було виявлено в 1 (2,5 %) пацієнтки, *Ureaplasma spp.* – у 28 (70,0 %). ВПЛ-інфікування спостерігалось у 12 (30,0 %) жінок 1 групи, інфікування ВПГ ½ типу – у 16 (40,0 %), ЦМВ – у 12 (30,0 %), інфікування ВЕБ – у 11 (27,5 %) пацієнток.

При цьому поєднане інфікування декількома типів вірусів відмічалось у 21 (52,5 %) жінки 1 групи. Найбільш поширені вірусні асоціації ЦМВ+ВПГ ½ типу – у 7 жінок, що становить 33,3 % від загальної кількості комбінованого інфікування, і ВЕБ+ВПГ ½ типу – у 3 жінок (14,28 %).

Серед пацієнток 2 групи *Chlamydia trachomatis* були інфіковані 5 (12,5 %) жінок, *Mycoplasma genitalium* – 2 (5,0 %), *Ureaplasma spp.* – 22 (55,0 %) жінки. ВПЛ-інфікування було виявлено у 19 (47,5 %) жінок 2 групи, інфікування ВПГ ½ типу – у 17 (42,5 %), ЦМВ – у 19 (47,5 %), інфікування ВЕБ – у 9 (22,5 %) пацієнток.

При цьому поєднане інфікування декількома типами вірусів відмічалось у 23 (57,5 %) жінок. Найбільш пошире-

ні вірусні асоціації наступні: ЦМВ+ВПГ ½ типу – у 5 жінок, що становить 21,7 % від загальної кількості комбінованого інфікування, і ЦМВ+ВПЛ+ВПГ ½ типу – у 5 жінок (21,7 %).

Отже, серед етіологічних факторів розвитку патологічних процесів шийки матки провідне місце належить вірусам, видовий спектр яких складають переважно асоціації родини герпесвірусів (цитомегаловірус – 43,75 %, вірус простого герпесу ½ типу – 41,25 %, вірус Епштейна–Барр – 27,5 %, а також вірус папіломи людини – 40,0 % та інфекції, що передаються статевим шляхом (*Ureaplasma spp.* – 62,5 %, *Chlamydia trachomatis* – 11,25 %, *Mycoplasma genitalium* – 3,75 %).

Аналіз отриманих результатів показав, що комбіноване вірусне ураження у пацієнток як 1, так і 2 груп, згідно з даними гістологічного дослідження, призводило до більш важких уражень шийки матки.

При дослідженні гормональних показників було виявлено підвищення рівнів андрогенів вище референтних значень у 14 (35,0 %) пацієнток 1 групи і у 23 (57,5 %) – 2 групи. Зниження рівня прогестерону спостерігалось в 11 (27,5 %) жінок 1 групи і 15 (37,5 %) – 2 групи. Підвищення естрогенів було відмічено у 5 (12,5 %) пацієнток 1 групи і 4 (10,0 %) – 2 групи.

Детально аналізуючи особливості гіперандрогенних станів в обстежуваних пацієнток, було виявлено, що серед жінок 1 групи підвищення рівня андрогенів спостерігалось у наступних абсолютних і відносних кількостях: ДЕГА – у 1 (2,5 %) жінки, ДГЕА-с – у 1 (2,5 %), 17-ОНР – у 4 (10,0 %), андростендіолу-глюкуроніду – у 5 (12,5 %), а підвищення рівня ІВТ – у 8 (20,0 %) хворих.

Серед пацієнток 2 групи було відмічено такі зміни: підвищення рівня ДЕГА спостерігали у 3 (7,5 %) жінок, ДГЕА-с – у 2 (5,0 %), 17-ОНР – у 5 (12,5 %), андростендіолу-глюкуроніду – у 4 (10,0 %), а підвищення рівня ІВТ – у 9 (22,5 %) хворих.

Підвищені показники андрогенів свідчать про зв'язок гіперандрогенії із розвитком патологічних процесів шийки матки.

Отже, при комплексній оцінці лабораторних показників рівнів гормонів обстежуваних жінок обох груп, можна зробити висновок, що у пацієнток із фоновими і передраковими процесами шийки матки найчастіше зустрічаються гіперандрогенія (у 46,25 %) та недостатність лютеїнової фази (у 32,5 %), рідше – гіперестрогенемія (у 11,25 %).

Таблиця 2. Типи менструального циклу обстежуваних жінок (n), %

Тип менструальної функції	Контрольна група (n=25)		1 група (n=40)		2 група (n=40)	
	абс. к-сть	відн. к-сть	абс. к-сть	відн. к-сть	абс. к-сть	відн. к-сть
Аменорея II	–	–	6	15,0*	8	20,0 *
Олігоменорея	–	–	16	40,0*	19	47,5 *
Альгодисменорея	2	8,0	18	45,0*	13	32,5*
Нормальний менструальний цикл	23	92,0	–	–	–	–

Примітка. \* – різниця достовірна відносно показників групи контролю.

**ВИСНОВКИ.** 1. Жінки із ендокринними порушеннями, особливо на фоні гіперандрогенії, повинні бути віднесені до групи ризику по розвитку проліферативних процесів шийки матки.

2. Враховуючи проонкогенний вплив вірусів групи герпесу на прогресування онкологічних процесів шийки матки, рекомендовано включити в комплекс обов'язкових

обстежень дослідження на цитомегаловірус, герпес ½ типу, вірус Епштейна–Барр.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Враховуючи отримані результати, перспективою подальших досліджень є розробка патогенетично обґрунтованих методів лікування пацієнток із захворюваннями шийки матки і ендокринними порушеннями.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Байрамова Г. Р. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз и патология шейки матки / Г. Р. Байрамова // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 65–66.
2. Генферон в комплексном лечении фоновых процессов шейки матки у пациенток с воспалительными заболеваниями гениталий / И. Б. Вовк, В. К. Кондратюк, В. И. Юнгер, А. А. Калюта // Здоровье женщины. – 2009. – № 8. – С. 3–7.
3. Жук С. І. Використання препарату Лаферон-ФармБіотек у лікуванні патології шийки матки, асоційованої з ВПЛ / С. І. Жук, І. Ю. Поліщук // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 1. – С. 47–51.
4. Котлик Ю. А. Хронические воспалительные заболевания женских половых органов как один из факторов бесплодия / Ю. А. Котлик // 3 турботою про жінку. – 2015. – № 6. – С. 7.
5. Коханевич Є. В. Алгоритм лікування вагітних з патологією шийки матки / Є. В. Коханевич, А. А. Суханова // Жіночий лікар. – 2010. – № 6. – С. 16–18.
6. Волошина Н. Н. Мониторинг патологии шейки матки у беременных / Н. Н. Волошина, О. Ю. Петрова, Т. П. Кузнецова // Здоровье женщины. – 2007. – № 2. – С. 63–66.
7. Радзинский В. Е. Радиочастотная электрохирургия – безальтернативная технология профилактики рака шейки матки / В. Е. Радзинский, Р. Ю. Еремичев // Жіночий лікар. – 2013. – № 5. – С. 44–47.
8. Суханова А. А. Апоптоз при фоновых та передракових процессах у вагітних і невагітних жінок з інфекцією цервіко-вагінального біотопу / А. А. Суханова // Сімейна медицина. – 2009. – № 1. – С. 93–95.
9. Татарчук Т. Ф. Современная тактика ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными неоплазиями. Основные рекомендации Eurogin 2011 / Т. Ф. Татарчук, Н. К. Силина // Репродуктивная гинекология. – 2011. – № 1. – С. 78–79.
10. Beral V. Evidence from randomized trials on the long-term effects of hormone replacement therapy / V. Beral, E. Banks, G. Reeves // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 942–944.
11. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976–2000 / S. S Wang, M. E Sherman, A. Hildesheim [et al.] // Cancer. – 2004. – № 100 (5). – P. 1035–1044.
12. Milne R. L. Genetic modifiers of cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers / R. L. Milne, A. C. Antoniou // Ann. Oncol. – 2011. – Vol. 22, Suppl. 1. – P. 11–17.

## REFERENCES

1. Bayramova, G.R. (2007). Khronicheskiy retsdiviruyushchiy vulvovaginalnyy kandidoz i patologiya sheyki matki [Chronic recurrent vulvovaginal candidiasis and cervical pathology]. *Ginekologiya – Gynecology*, 9 (1), 65-66 [in Russian].
2. Vovk, I.B., Kondratyuk, V.K., Yunger, V.I., & Kalyuta, A.A. (2009). Genferon v kompleksnom lechenii fonovykh protsessov sheyki matki u patsientok s vospalitelnyimi zabolovaniyami genitaliy [Genferon in complex treatment of background processes of the cervix in patients with inflammatory diseases of the genitals]. *Zdorovye zhenshchiny – Women's Health*, 8, 3-7 [in Russian].
3. Zhuk, S.I., & Polishchuk, I.Yu. (2010). Vykorystannia preparatu Laferon-PharmBiotek u likuvanni patolohii shyiky matky, asotsiiovanoi z VPL [The use of Laferon FarmBiotek in the treatment of cervical pathology associated with HPV]. *Meditsinskie aspekty zdorovya zhenshchiny – Medical Aspects of Women's Health*, 1, 47-51 [in Ukrainian].
4. Kotlik, Yu.A. (2015). Khronicheskiye vospalitelnyye zabolovaniya zhenskikh polovykh organov kak odin iz faktorov besplodiya [Chronic inflammatory diseases of female genital organs as one of the factors of infertility]. *Z turbotoiu pro zhinku – Caring for Woman*, (6), 7 [in Ukrainian].
5. Kokhanevych, Ye.V., & Sukhanova, A.A. (2010). Alhorytm likuvannia vahitnykh z patolohiieiu shyiky matky [Algorithm for treatment of pregnant women with cervical pathology]. *Zhinochyli likar – Female Doctor*, 6, 16-18 [in Ukrainian].
6. Voloshyna, N.N., Petrova, O.Yu., & Kuznetsova, T.P. (2007). Monitoring patologii sheyki matki u beremennykh [Monitoring of pathology of the cervix uteri in pregnant women]. *Zdorovye zhenshchiny – Women's Health*, 2, 63-66 [in Russian].
7. Radzinskiy, V.E., & Eremichev, R.Yu. (2013). Radiochastotnaya elektrokhirurgiya – bezalternativnaya tekhnologiya profilaktiki raka sheyki matki [Radiofrequency electrosurgery is a non-alternative technology for the prevention of cervical cancer]. *Zhinochyli likar – Female Doctor*, 5, 44-47 [in Russian].
8. Sukhanova, A.A. (2009). Apoptoz pry fonovykh ta peredrakovykh protsesakh u vahitnykh i nevahitnykh zhinok z infektsiieiu tservikovahinalnoho biotopu [Apoptosis in the background and precancerous processes in pregnant and non-pregnant women with the infection of cervicovaginal boitop]. *Simeina medytsyna – Family Medicine*, 1, 93-95 [in Russian].
9. Tatarchuk, T.F., & Silina, N.K. (2011). Sovremennaya taktika vedeniya patsiyentok s VPCh-assotsiirovanymi neoplaziyami. Osnovnyye rekomendatsii Eurogin 2011 [Modern tactics of conducting patients with HPV-associated neoplasias. The main recommendations of Eurogin 2011]. *Reproduktivnaya ginekologiya – Reproductive Gynecology*, 1, 78-79 [in Russian].
10. Beral, V., Banks, E., & Reeves, G. (2002). Evidence from randomized trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet*, 360, 942-944.
11. Wang, S.S., Sherman, M.E., & Hildesheim A. (2004). Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer*, 100 (5), 1035-1044.
12. Milne, R.L., & Antoniou, A.C. (2011). Genetic modifiers of cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Ann. Oncol.*, 22 (1), 11-17.

Отримано 24.03.17

©А. М. Громова, Дауи Мохамед Анвар, Т. Ю. Ляховская, Е. Н. Кетова

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава

## СОСТОЯНИЕ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА БЕРЕМЕННЫХ ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА

**Цель исследования** – изучение микробного биоценоза влагалища беременных при антенатальной гибели плода.

**Материалы и методы.** Обследовано 55 женщин, из них 30 женщин с антенатальной гибелью плода (АГП, основная группа) и 25 женщин с рождением живых детей (контрольная группа), сопоставимых по возрасту, паритету, соматической патологии. Исследование инфекционного статуса включало: микроскопическое исследование влагалищных мазков; бактериологический посев на флору содержимого цервикального канала; ПЦР-диагностику содержимого цервикального канала.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Проведенный анализ показал, что среди женщин с АГП коэффициент заболеваемости (число заболеваний на одного человека) составил 0,77 или (76,7±4,3) %, это в 2,4 раза выше, чем у беременных контрольной группы (коэффициент заболеваемости 0,32 или (32±3,1) %, p<0,05). Достоверно чаще у пациенток основной группы беременность сопровождалась ранними и поздними гестозами, угрожающим абортom, анемией (p<0,05). Уровень инфицирования при взятии на учет в основной группе был в 2,6 раза выше, чем в контрольной (p<0,05). Всем женщинам с инфицированием влагалища была проведена санация. При поступлении в стационар при сравнении микробиоценоза цервикального канала у женщин с АГП и нормальным течением беременности выявлены значительные различия в количественном и качественном составе микрофлоры.

**Выводы.** У беременных с АГП основными факторами риска внутриутробного инфицирования плода являются урогенитальные инфекции у матери, хронические очаги инфекции в организме женщины, их обострение во время беременности, инфекционные заболевания в период гестации, наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. Активация условно-патогенной флоры и длительное воздействие инфекционного агента способствуют развитию иммунных нарушений, которые, в свою очередь, еще больше усугубляют дисбиотическое состояние, поддерживая тем самым воспалительный процесс и значительно повышая риск внутриутробного инфицирования плода, вплоть до его антенатальной гибели.

**Ключевые слова:** антенатальная гибель плода; биоценоз влагалища; инфицирование; бактериоскопия; бактериология.

### СТАН БІОЦЕНОЗУ ПІХВИ ВАГІТНИХ ІЗ АНТЕНАТАЛЬНОЮ ЗАГИБЕЛЛЮ ПЛОДА

**Мета дослідження** – вивчення микробного біоценозу піхви вагітних із антенатальною загибеллю плода.

**Матеріали та методи.** Обстежено 55 жінок, із них 30 жінок із антенатальною загибеллю плода (АЗП, основна група) та 25 жінок із народженням живих дітей (контрольна група), порівняних за віком, паритетом, соматичною патологією. Дослідження інфекційного статусу включало: мікроскопічне дослідження вагінальних мазків; бактеріологічний посів на флору вмісту цервікального каналу; ПЛР-діагностику вмісту цервікального каналу.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведений аналіз показав, що серед жінок із АЗП коефіцієнт захворюваності (число захворювань на одну людину) становив 0,77 або (76,7±4,3) %, це в 2,4 рази більше, ніж у вагітних контрольної групи (коефіцієнт захворюваності 0,32 або (32±3,1) %, p<0,05). Достовірно частіше у пацієток основної групи вагітність супроводжувалася ранніми та пізніми гестозами, загрозливим абортom, анемією (p<0,05). Рівень інфікування піхви при взятті на облік в основній групі був у 2,6 рази вищим, ніж у контрольній (p<0,05). Всім жінкам з інфікуванням піхви була проведена санация. При надходженні в стаціонар при порівнянні микробиоценозу цервікального каналу у жінок із АЗП і нормальним перебігом вагітності виявлені значні відмінності в кількісному і якісному складі мікрофлори.

**Висновки.** У вагітних із АЗП основними факторами ризику внутрішньоутробного інфікування плода є урогенітальні інфекції у матері, хронічні вогнища інфекції в організмі жінки, їх загострення під час вагітності, інфекційні захворювання в період гестації, наявність обтяженого акушерсько-гинекологічного анамнезу. Активация умовно-патогенної флори і тривалий вплив інфекційного агента сприяють розвитку імунних порушень, які, у свою чергу, ще більше посилюють дисбіотичний стан, підтримуючи тим самим запальний процес і значно підвищуючи ризик внутрішньоутробного інфікування плода, аж до його антенатальної загибелі.

**Ключові слова:** антенатальна загибель плода; біоценоз піхви; інфікування; бактеріоскопія; бактеріологія.

### STATE OF VAGINAL BIOCEINOSIS IN PREGNANTS WITH ANTENATAL DEATH OF FETUS

**The aim of study** – to learn the microbial biocenosis of the vagina with antenatal loss of the fetus.

**Materials and Methods.** We examined 55 women, 30 of whom with antenatal death of fetus (ADF, principle group) and 25 women with live childbirth (control group), comparable in age, parity, somatic pathology with the main group. The study of infectious status included: microscopic examination of vaginal smears; bacteriological culture on the flora of the contents of the cervical canal; PCR diagnostics of the contents of the cervical canal, bacteriological culture of urine.

**Results and Discussion.** The analysis showed that among women with AFD the incidence rate (number of diseases per person) was 0.77 or 76.7 ± 4.3 %, this is 2.4 times more than in the pregnant control group (morbidity rate 0.32 or 32 ± 3.1 %, p <0.05). A frequent complication of the first half of pregnancy was early gestosis, menacing abortion, anemia (p <0.05). The level of infection in the main group was 2.6 times higher than in the control group (p <0.05). All women with vaginal infection were treated. It should be noted that during pregnancy, infection is often characterized by an asymptomatic course and frequent relapses, which may be due to changes in the hormonal balance, the presence of an immunosuppression factor associated with globulins in the serum.

**Concluions.** In pregnant women with AFD, the peincipal risk factors for intrauterine infection of the fetus are urogenital infections of mother, chronic foci of infection in the woman's body, their aggravation during pregnancy, infectious diseases during gestation. It is necessary to make attention to the presence of a burdened obstetric-gynecological history. Activation of opportunistic flora and prolonged exposure to an infectious agent contribute to the development of immune disorders, which in turn exacerbate the dysbiotic state, thereby supporting the inflammatory process and significantly increasing the risk of intrauterine infection of the fetus until its antenatal death.

**Key words:** antenatal fetal death; biocenosis of vagina; infected; bacterioscopy; bacteriology.

**ВСТУПЛЕНИЕ.** В настоящее время проблема антенатальной гибели плода (АГП) остается актуальной, социально значимой и недостаточно изученной для всего практического акушерства [1, 5, 7]. За последние десятилетия во всем мире произошло значительное снижение уровня интранатальной и ранней неонатальной смертности, однако уровень АГП остается высоким и составляет почти 50 % в структуре перинатальных потерь. В Украине уровень АГП составляет 54 % от всех перинатальных потерь [3, 6]. Несмотря на использование современных методов в диагностике причин смерти плода, выявление основной причины остается трудной задачей в 60 % мертворождений [5, 6]. Одной из наиболее частых причин антенатальных потерь является внутриутробное инфицирование плода. В структуре перинатальной смертности внутриутробная инфекция составляет 65,5 %. В последнее время отмечена тенденция к росту инфекционных заболеваний, связанных с условно-патогенной микрофлорой. В связи с этим изменилась и структура инфекционной патологии беременной, плода и новорожденного. В качестве основного источника гравидарного воспалительного процесса все чаще выступают очаги инфекции, расположенные во влагалище и шейке матки [1, 3]. Вагинальной микрофлоре как фактору риска долгое время не уделяли должного внимания, однако на сегодняшний день не вызывает сомнения, что среди микробов, проникающих в полость матки из нижерасположенных отделов репродуктивного тракта, явно преобладают условно-патогенные бактерии, а дисбаланс среды влагалища рассматривается как основная причина осложненного течения беременности и внутриутробного инфицирования плода [2, 4].

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – изучение микробного биоценоза влагалища беременных при антенатальных потерях плода.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Для достижения поставленной цели проведено исследование 30 женщин с АГП (основная группа), родоразрешенных в Полтавском городском клиническом родильном доме с 2013 по 2016 г. Женщин обследовали при взятии на учет по беременности соответственно приказу МОЗ Украины от 15.07.2011 г. № 417 «Методические рекомендации относительно организации оказания амбулаторной акушерско-гинекологической помощи». Исследование инфекционного статуса включало: микроскопическое исследование влагалищных мазков; бактериологический посев на флору содержимого цервикального канала; ПЦР-диагностику содержимого цервикального канала для выявления фрагментов генома *S. trachomatis*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealiticum*, вируса простого герпеса I и II типов, цитомегаловируса. Группу контроля составили 25 женщин с рождением живых детей, сопоставимых по возрасту, паритету, соматической патологии с основной группой.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** В результате проведенного исследования выявлено, что антенатальная гибель плода наступила у 1 (3,3 %) женщины до 25 недель беременности, у 3 (10 %) – от 26 до 30 недель гестации, у 7 (23,3 %) – в сроке 31–35 недель, у 16 (53,4 %) – от 36 до 40 недель, у 3 (10 %) – после 41 недели беременности. Возраст женщин колебался от 18 до 42 лет. В возрасте до 20 лет и старше 41 года было по одной беременной (6,7 %), от 21 до 25 лет – 3 (10 %), от 26 до 30 лет – 9 (30 %), от 31 до 35 лет – 12 (40 %), от 36 до 40 лет – 4 (13,3 %) женщины. Первородящими были 22 (73,3 %) женщины, 8 (26,7 %) беременным предстояли повторные роды, предыдущие роды у них закончились рождением живых детей. Среди первородящих первая беременность была у 11 (50 %) женщин. Повторная беременность отмечена у 11 (50 %) человек, из них у 7 в анамнезе были искусственные аборты, у 3 – самопроизвольные выкидыши, у 2 – сочетание двух видов прерывания беременности.

Мы проанализировали частоту экстрагенитальной патологии, которая встречалась у женщин обеих групп. Хронический пиелонефрит был у 6 (20 %) пациенток основной группы и 2 (6,7 %) – контрольной, хронический тонзиллит – у 3 (10 %) беременных первой группы и 1 (3,3 %) – второй. Женщин, в анамнезе у которых был хронический гайморит, в основной группе было 2 (6,7 %), а в контрольной – 1 (3,3 %). Хроническим бронхитом и миокардитом в основной группе страдали по 1 беременной (6,7 %), а в контрольной группе таких случаев не было вообще. Одна женщина (3,3 %) из основной группы во втором триместре беременности переболела краснухой. Среди гинекологической патологии хронический сальпингоофорит отмечен нами у 5 (16,7 %) беременных основной группы и 2 (6,7 %) – контрольной, эрозия шейки матки – у 3 (10 %) и 1 (3,3 %) женщин, соответственно, а эндцервицит зарегистрирован по одному случаю в обеих группах. Проведенный анализ показал, что среди женщин с АГП коэффициент заболеваемости (число заболеваний на одного человека) составил 0,77 или (76,7±4,3) %, это в 2,4 раза больше, чем у беременных контрольной группы (коэффициент заболеваемости 0,32 или (32±3,1) %,  $p < 0,05$ ).

Для изучения вопроса о том, как осложнения данной беременности влияют на состояние внутриутробного плода, мы провели анализ течения беременности у женщин обеих групп. Частым осложнением первой половины беременности был угрожающий аборт, который диагностирован у 21 (70 %) женщины основной группы и 11 (44 %,  $p < 0,05$ ) – контрольной. Ранний гестоз сопровождал беременность в 20 (66,7 %), а поздний – в 16 (53,3 %) случаях в основной группе, а в контрольной этой показатель составил 7 (28 %,  $p < 0,05$ ) и 3 (12 %,  $p < 0,05$ ) соответственно. Анемия разной степени тяжести

встречалась у беременных с АГП в 2,2 раза чаще, чем у женщин с живорожденными детьми ( $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о развитии гемической гипоксии, которая приводит к нарушению гемодинамики и развитию дистресса плода. ОРВИ в разные сроки беременности перенесли 18 (60 %) женщин основной группы и 4 (16 %,  $p < 0,05$ ) – контрольной.

Из 30 женщин основной группы при взятии на учет в первом триместре беременности нормоценоз был выявлен у 3 (10 %); бактериальный вагиноз – у 7 (23,3 %); кандидозный кольпит – у 8 (26,7 %); аэробный кольпит – у 12 (40 %). В контрольной группе нормоценоз определялся в 15 (60 %) женщин, бактериальный вагиноз – у 3 (12 %); кандидозный кольпит – у 5 (20 %); аэробный кольпит – у 2 (8 %). Уровень инфицирования в основной группе был в 2,6 раза выше, чем в контрольной ( $p < 0,05$ ). Всем женщинам с инфицированием влагалища была проведена санация.

При поступлении в стационар всем беременным проведен посев из цервикального канала на флору с определением чувствительности к антибиотикам. При сравнении микробиоценоза цервикального канала у женщин с АГП и нормальным течением беременности выявлены значительные различия в количественном и качественном составе. Для беременных контрольной группы характерным было доминирование лактобацилл в вагинальных выделениях ( $10^7$  КУО/мл), количество условно-патогенной микрофлоры не превышало  $10^2$  КУО/мл. У 24 (80 %) пациенток основной группы выделена условно-патогенная флора, у 19 из них (63,3 %) она выявлена в ассоциации с двумя, тремя, четырьмя видами аэробов и анаэробов. Преобладали в ассоциации грибы рода *Candida* (52,6 %). Основную кокковую флору составляла стафилококковая 29,1 % (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermicus*),

стрептококковая 25 % (*Streptococcus A* и *B*) инфекция. Среди энтеробактерий преимущественно высевались кишечная палочка и клебсиеллы (33,3 % и 20,8 % соответственно), среди анаэробов – пептококки (37,5 %). Все микроорганизмы имели высокие количественные показатели высеваемости ( $10^4$ – $10^7$  КУО/мл). Ассоциации условно-патогенных и факультативно-анаэробных бактерий выявлены у 45,5 % обследованных. Следует отметить, что во время беременности инфицирование часто характеризуется бессимптомным течением и частыми рецидивами, что может быть обусловлено изменениями гормонального баланса, присутствием в сыворотке крови фактора иммуносупрессии, связанного с глобулинами.

**ВЫВОДЫ.** Таким образом, у беременных с АГП основными факторами риска внутриутробного инфицирования плода являются урогенитальные инфекции у матери, хронические очаги инфекции в организме женщины, их обострение во время беременности, инфекционные заболевания в период гестации. Следует обращать внимание на наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (хронические воспалительные заболевания, эндоцервицит, кольпит, невынашивание и недонашивание беременности, бесплодие, нарушения оварио-менструального цикла). Активация условно-патогенной флоры и длительное воздействие инфекционного агента способствуют развитию иммунных нарушений, которые, в свою очередь, еще больше усугубляют дисбиотическое состояние, поддерживая тем самым воспалительный процесс и значительно повышая риск внутриутробного инфицирования плода, вплоть до его антенатальной гибели.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.** Перспективой дальнейших исследований есть разработка патогенетически обоснованного комплекса профилактики, направленной на предупреждение антенатальной гибели плода.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жук С. И. Риск внутриутробного инфицирования плода при дисбиотическом состоянии / С. И. Жук, С. Н. Косьяненко, Е. А. Ночвина // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2007. – С. 287–293.
2. Жук С. И. Особенности клинического менеджмента у женщин с внутриутробным инфицированием плода на фоне патологии шейки матки / С. И. Жук, О. А. Таран // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – Т. 18, № 2.
3. Полянчикова О. Л. Перинатальные исходы беременности высокого риска на развитие внутриутробной инфекции / О. Л. Полянчикова, В. А. Кузнецова, И. Н. Трошина // Материалы V Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технология и качество». – М., 2010. – С. 84–85.

4. Трошина И. Н. Состояние фетоплацентарной системы при беременности, осложненной внутриутробной инфекцией / И. Н. Трошина, О. Л. Полянчикова // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2011. – С. 290–291.
5. Fretts R. C. Etiology and prevention of stillbirth / R. C. Fretts // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 193 (6). – P. 1923–1935.
6. Goldenberg R. L. The infectious origins of stillbirth / R. L. Goldenberg, C. Thompson // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 189 (3). – P. 861–873.
7. Reddy U. M. Prediction and prevention of recurrent stillbirth / U. M. Reddy // Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 110 (5). – P. 1151–1164.

### REFERENCES

1. Zhuk, S.I., Kosyanyenko, S.N., & Noshvina, E.A. (2007). *Risk vnutriutrobnogo infitsirovaniya ploda pri disbioticheskim sostoyanii* [The risk of intrauterine infection of the fetus with a dysbiotic state]. Addition of Scientific Works of Association of Obstetricians Gynecologists of Ukraine. – Kyiv: Intermed [in Russian].

2. Zhuk, S.I., & Taran, O.A. (2013). Osobennosti klinicheskogo menedzhmenta u zhenshchin vysokogo riska na razvitie vnutriutrobnoy infektsii [Features of clinical management in women with intrauterine infection of the fetus against the background of cervical pathology]. *Mediko-sotsialnye problemy*

semyi – *Medical and Social Problems of the Family*, 18 (2) [in Russian].

3. Polyanchikova, O.L., Kuznetsova, V.A., & Troshina, I.N. (2010). Perinatalnye iskhody beremennosti vysokogo riska na razvitie vnutriutrobnoy infektsii [Perinatal outcomes of high-risk pregnancy for the development of intrauterine infection]. *Proceedings of the V Annual Congress of Perinatal Medicine "Modern Perinatology: Organization, Technology and Quality"*. Moscow.

4. Troshina, I.N., & Polyanchikova, O.L. (2011). Sostoyanie fetoplatsentarnoy sistemy pri beremennosti, oslozhnennoy vnu-

triutrobnoy infektsiyey [The state of the fetoplacental system in pregnancy complicated by intrauterine infection]. *Materials of the XII All-Russian Scientific Forum "Mother and Child"* [in Russian].

5. Fretts, R.C. (2005). Etiology and prevention of stillbirth. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 193 (6), 1923-1935.

6. Goldenberg, R.L., & Thompson, C. (2009). The infectious origins of stillbirth. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 189 (3), 861-873.

7. Reddy, U.M. (2007). Prediction and prevention of recurrent stillbirth. *Obstet. Gynecol.*, 110 (5), 1151-1164.

Отримано 28.03.17

© О. О. Колеснік<sup>1</sup>, А. І. Рибін<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний інститут раку, Київ

<sup>2</sup>Одеський національний медичний університет, Одеса

## ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ

**Мета дослідження** – вивчення медико-біологічних основ прогнозування ефективності платинової хіміотерапії та підвищення чутливості пухлини до хіміотерапії першої лінії.

**Матеріали та методи.** З 2007 до 2011 року було обстежено 189 пацієнок з аденокарциномою яєчників III–IV стадії, яким після субоптимальної або неоптимальної циторедуктивної операції у післяопераційному періоді були проведені курси ад'ювантної хіміотерапії препаратами платини. Критерієм розподілу на групи була чутливість пухлини до препаратів платини.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Показано, що для пацієнок з РЯ є характерним напруження саногенетичних механізмів організму. Стан саногенезу в організмі пацієнок, хворих на рак яєчників, впливає на чутливість або рефрактерність пухлини до хіміотерапії препаратами платини. До маркерів прогнозу платинорезистентності відносяться генетична обтяженість (наявність мутантних алелів поліморфізмів BRCA1 5832insC та BRCA2 6174delAG у гетеро- та гомозиготному варіантах, мікросателітної нестабільності), висока активність циклінів D та E, підвищення рівнів катехоламінів, високий ступінь експресії оксиду азоту, ступінь гіперурикемії, активність експресії рецепторів до епідермального фактора росту та активність CAS 20q13. У жінок з наявністю вказаних факторів доцільно застосовувати медикаментозну корекцію дисрегуляційних порушень.

**Висновок.** При ймовірній платинорезистентності доцільно на фоні стандартної терапії першої лінії застосовувати медикаментозну корекцію дисрегуляційних порушень (донатори оксиду азоту, детоксиканти, антиурикемічні засоби). При прогнозованій платиночутливості стандартна терапія першої лінії може бути доповнена засобами, які покращують переносимість терапії, але використання медикаментозної корекції дисрегуляційних порушень є недоцільним.

**Ключові слова:** рак яєчників; лікування; платинорезистентність; прогнозування; платина; дисрегуляційні порушення; саногенез.

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

**Цель исследования** – изучение медико-биологических основ прогнозирования эффективности платиновой химиотерапии и повышение чувствительности опухоли к химиотерапии первой линии.

**Материалы и методы.** С 2007 по 2011 год было обследовано 189 пациенток с аденокарциномой яичников III–IV стадии, которым после субоптимальной или неоптимальной циторедуктивной операции в послеоперационном периоде были проведены курсы ад'ювантной химиотерапии препаратами платины. Критерием деления на группы была чувствительность опухоли к препаратам платины.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Показано, что для пациенток с РЯ характерно напряжение саногенетических механизмов организма. Состояние саногенеза в организме пациенток, больных раком яичников, влияет на чувствительность или рефрактерность опухоли к химиотерапии препаратами платины. К маркерам прогноза платинорезистентности относятся генетическая отягощенность (наличие мутантных аллелей полиморфизмов BRCA1 5832insC и BRCA2 6174delAG в гетеро- и гомозиготном вариантах, микросателлитной нестабильности), высокая активность циклинов D и E, повышение уровня катехоламинов, высокая степень экспрессии оксида азота, степень гиперурикемии, активность экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста и активность CAS 20q13. У женщин с наличием указанных факторов целесообразно применять медикаментозную коррекцию дисрегуляторных нарушений.

**Выводы.** При вероятной платинорезистентности целесообразно на фоне стандартной терапии первой линии применять медикаментозную коррекцию дисрегуляторных нарушений (донаторы оксида азота, детоксиканты, антиурикемические средства). При прогнозируемой платиночувствительности стандартная терапия первой линии может быть дополнена средствами, которые улучшают переносимость терапии, но использование медикаментозной коррекции дисрегуляторных нарушений нецелесообразно.

**Ключевые слова:** рак яичников; лечение; платинорезистентность; прогнозирование; платина; дисрегуляторные нарушения; саногенез.

### PREDICTION OF TREATMENT EFFICIENCY IN PATIENTS WITH THE OVARIAN CANCER

**The aim of study** – to learn biomedical bases of predicting the effectiveness of platinum chemotherapy and increase the sensitivity of tumors to first-line chemotherapy.

**Materials and Methods.** From 2007 to 2011 189 patients with ovarian adenocarcinoma III-IV stage were examined. They underwent adjuvant chemotherapy courses with drugs platinum after suboptimal or suboptimal cytoreductive surgery in postoperative period. The criterion for the dividing into groups was sensitivity to platinum drugs.

**Results and Discussion.** It was shown that women with ovarian cancer have typical tension of sanogenetic mechanisms in human body. State of sanogenesis in patients with ovarian cancer affects the sensitivity or refractoriness of tumors to chemotherapy with platinum drugs. To the markers of platinum-resistance we should include the genetic ones (presence of mutations in BRCA1 5832insC and BRCA2 6174delAG in hetero- and homozygous variant, microsatellite instability), high activity of cyclins D and E, increased levels of catecholamines, high level expression of nitric oxide, the degree hyperuricemia, active expression receptors for epidermal growth factor and activity CAS 20q13. Women with the presence of these factors need to apply appropriate drugs for correction of regulator violations.



**Conclusions.** If probable platinumresistance is advisable due to the standard first-line therapy they should use the drugs for correction of disregulator disorders (donors of nitric oxide, detoxicant, anti-uricemic remedies). In patients with predictable sensitivity to platinum standard first-line treatment can be supplemented by remedies that can improve the tolerated therapy, but it is inappropriate to use the medicines for correction of disregulator disorders.

**Key words:** ovarian cancer; treatment; resistance to platinum; prognosis; platinum; disregulator violations; sanogenesis.

**ВСТУП.** За показниками смертності рак яєчників (РЯ) випереджає рак тіла матки та рак шийки матки, посідаючи 5-те місце серед причин смерті від усіх пухлин у жінок та 7-ме місце за частотою захворюваності [1, 2, 9, 12, 13]. В Європі, Великобританії, а також у Північній Америці стандартизовані показники захворюваності на РЯ найбільш високі (10 та більше на 100 тис.). У Центральній та Південній Америці, Африці, Азії та в Японії ці показники значно нижче (7 і менше на 100 тис.). За останні роки рівні захворюваності на РЯ в більшості країн з високим ризиком (Скандинавія, Великобританія, США, Канада) залишаються стабільними та навіть дещо знижуються [9, 13, 18]. Водночас відзначається зростання захворюваності в країнах з низьким ризиком, таких, як Японія, Індія, Сінгапур, а також в деяких країнах Південної і Східної Європи. При цьому в 2015 році в Україні захворюваність склала 16,5 на 100 тис. населення, а смертність – 9,1 на 100 тис. населення. Причому на частку I-II стадій припадає тільки 35,4 % хворих, що були виявлені вперше, а поширені форми складають 64,6 % спостережень. Показник захворюваності досягає найбільшого значення у віці 60–74 років – 36,9 %. Середній вік для всіх захворювань – 58,7 року. Приріст захворюваності в Україні за останні 15 років склав 6,2 % (з 10,3 у 2000 році, 15,6 у 2007 році до 16,5 у 2015 році) [11, 12]. РЯ – досить часте захворювання і тому непогано охарактеризований у відношенні різних молекулярно-генетичних аномалій. Слід зазначити, що пошкодження онкогенів та антионкогенів, які бувають при РЯ, мають достатньо неспецифічний характер і спостерігаються у багатьох інших пухлинах епітеліального походження [14, 17]. Основною проблемою діагностики та лікування РЯ залишається відсутність скринінгу та, виходячи з цього, пізня діагностика. У 70–80 % випадків РЯ діагностується на III–IV стадії, коли вже неможливо виконати оптимальну циторедуктивну операцію, тому всі надії лікарів покладаються на ад'ювантну хіміотерапію, де на першому етапі застосовуються препарати платини [6, 9, 12, 19]. Незважаючи на те, що РЯ належить до найбільш чутливих до хіміотерапії пухлин, приблизно у 30–40 % хворих вже сформована або може виникати на фоні лікування резистентність до препаратів платини [3, 15, 16, 18]. Такі пухлини називають платинорезистентними (якщо прогресування захворювання має місце протягом 6 місяців після лікування) та платинорефрактерними (якщо прогресування хвороби має місце під час проведення лікування). Незважаючи на те, що сьогодні у порівнянні з 2000-ми роками значно збільшилась кількість факторів, які дозволяють припустити, якою буде відповідь на лікування при РЯ і якими можуть бути віддалені результати (наприклад мутації генів BRCA 1, BRCA 2, MLH, MSH, активність фактора росту ендотелію судин та його рецептора, сурвівіну, p53 та ін.), інформаційна цінність цих факторів залишається дуже низькою та багато з них потребують подальшого вивчення [5, 8–10, 15]. Ми вважаємо, що цей факт пов'язаний перш за все з дуже великою акцентуацією дослідників на генетичних факторах прогнозу і недостатнім розумінням

ролі так званого «генетичного скринінгу» та «генетичного ризику» формування й розвитку того чи іншого явища, в тому числі і на фоні онкологічного захворювання в організмі людини [4, 6, 7, 18]. З іншого боку, багато невдач у дослідженні факторів прогнозу платинорезистентності у хворих на серозний РЯ пов'язано з досить поверхневим вивченням фундаментальних медико-біологічних основ цього процесу як на мікрорівні, так і на макрорівні та відсутністю досліджень кореляції цих явищ. Виходячи з цього, слід зазначити, що на сьогодні як в Україні, так і в усьому світі не існує комплексного підходу до прогнозування й підвищення чутливості РЯ до хіміотерапії першої лінії (платинової хіміотерапії), що обумовлює актуальність розробки і застосування такого підходу у пацієнок з РЯ після виконання їм оптимальної циторедуктивної операції.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – вивчення медико-біологічних основ прогнозування ефективності платинової хіміотерапії та підвищення чутливості пухлини до хіміотерапії першої лінії.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** З 2007 до 2011 року на базі Одеського обласного онкологічного диспансеру було обстежено 189 пацієнок з аденокарциномою яєчників III–IV стадії, яким після субоптимальної або неоптимальної циторедуктивної операції у післяопераційному періоді були проведені курси (6 курсів) ад'ювантної хіміотерапії препаратами платини (цисплатин – 75–100 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно краплинно з гідратацією й форсованим діурезом кожних 3 тижні). Критерієм розподілу на групи була чутливість пухлини до препаратів платини. Для аналізу були відібрані хворі з поширеними пухлинами (III, IV стадій), оскільки хворі з I–II стадіями мають у цілому сприятливий прогноз, а головним прогностичним фактором є адекватність хірургічного стадіювання.

Першу групу (n=59) становили пацієнтки з рецидивом захворювання протягом 6 місяців спостереження після закінчення лікування (платинорезистентні пухлини).

До другої групи (n=44) були віднесені хворі з прогресуванням захворювання на фоні проведення платинової хіміотерапії (платинорефрактерні пухлини).

Третю групу (n=86) становили пацієнтки без рецидиву захворювання протягом 6 місяців спостереження після закінчення лікування (платиночутливі пухлини).

Критеріями реєстрації рецидиву, відповідно до рекомендацій FIGO, були рівні маркерів CA-125, HE4 і дані КТ органів малого таза, черевної порожнини та заочеревинного простору, а також дані об'єктивного огляду пацієнтки (критерії рецидиву раку яєчників за FIGO та У. Т. Крісманом, 2011).

У всіх трьох групах було проведено:

– аналіз клініко-анамнестичних характеристик, факторів ризику розвитку раку яєчників (відповідно до факторів ризику за FIGO та У. Т. Крісманом, 2011) [10];

– аналіз потенційних факторів прогнозу платинорезистентності: 1) гістологічний тип пухлини; 2) ступінь диференціювання пухлини; 3) розмір первинної пухлини яєчника; 4) максимальний розмір внутрішньочеревних метастазів

(по очеревині та у великому сальнику); 5) наявність асцити; 6) наявність метастазів у заочеревинних лімфовузлах або у вісцеральних органах; 7) обсяг операції (оптимальна з максимальним розміром резидуальних пухлинних мас до 1 см, неоптимальна з розміром резидуальних пухлинних мас більше 1 см або експлоративна); 8) ECСЮ-статус на момент початку хіміотерапії; 9) рівень СА-125 до початку хіміотерапії;

– особливості рецепторного профілю та стану тканинних регуляторів (ендотеліальний фактор росту, експресія рецепторів фактора росту ендотелію судин, циклін D, циклін E, епідермальний фактор росту, експресія рецепторів епідермального фактора росту, p53, сурвінін);

– порівняльний аналіз особливостей хромосомного апарату лімфоцитів периферичної крові хворих (хромосоми лімфоцитів периферичної крові, фрагільні сайти хромосом периферичної крові);

– порівняльний аналіз генетичних мутацій і поліморфізму в генах, що можуть бути задіяні у виникненні і розвитку пухлинної патології в яєчниках і формуванні платинорезистентності (BRCA 1 поліморфізм 185delAG, BRCA 1 поліморфізм 5382insC, BRCA 2 поліморфізм 6174delT, мікросателітна нестабільність, MLH 1, MSH 2);

– порівняльний аналіз маркерів дисрегуляційної патології (загальна й місцева активність оксиду азоту, рівні катехоламінів, рівні сечової кислоти);

– порівняльний аналіз внутрішньоклітинної активності сірки (S) – як антагоніста платини у клітині – у тканині пухлин яєчників.

Порівняльний аналіз отриманих даних був проведений із використанням критерію  $\chi^2$ -квадрат, точного критерію Фішера у випадку малих вибірок, критерію Крускала – Уолліса та/або логарифмічного рангового критерію (С. Гланц, 1998). Нульова гіпотеза приймається при значенні  $p < 0,05$ . Криві тривалості життя і значень сурогатної перемінної створювалися за методом Каплана – Майєра. Вплив чинників ризику на виживання оцінювали за допомогою регресійного аналізу за Коксом. Статистичний аналіз даних проведений із використанням програм Microsoft Excel; Statistica software release 10.0 (Dell StatSoft Inc); SPSS software release 17.0 (SPSS Inc), MedCalc 4.1.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.**

Проведений аналіз отриманих нами даних показав, що у пацієнок із подібними клініко-анамнестичними характеристиками первинна резистентність до препаратів платини є детермінованою декількома чинниками. У таблиці 1 представлені результати регресійного й однофакторного дисперсійного аналізу щодо взаємозв'язку між показниками гомеостазу, окремими маркерами прогнозу та загальними характеристиками у хворих на РЯ із збереженою чутливістю до цисплатину. З неї можна бачити, що ані вік, ані особливості спадкового та репродуктивного анамнезу, ані наявність професійних шкідливостей практично не впливають на платиночутливість.

Можна припустити, що дисрегуляційні порушення є однією з найважливіших ланок, що обумовлює низьку чутливість пацієнок з РЯ до сполук платини. У цілому, на сьо-

Таблиця 1. Результати аналізу впливу різних чинників ризику на рівень платиночутливості (при відсутності пухлинної прогресії)

Фактори впливу	Критерії			
	r	$B_{xy}$	$\eta^2$	F
Вік	0,28	0,155	0,13	2,1
Обтяжений спадковий анамнез	0,31	0,142	0,14	2,2
Безплідність	0,30	0,094	0,11	2,0
Професійні шкідливості	0,32	0,097	0,12	2,1
Ступінь диференціювання	- 0,58	0,321	0,29	3,7
Розміри первинної пухлини	- 0,56	0,290	0,26	3,5
Наявність асцити	- 0,55	0,307	0,27	3,6
Максимальний розмір внутрішньочеревних метастазів	- 0,63	0,319	0,30	3,7
Наявність метастазів у заочеревинних лімфовузлах або у вісцеральних органах	- 0,51	0,268	0,16	2,4
Неоптимальна циторедуктивна операція	- 0,54	0,293	0,17	2,7
ECGO-статус	- 0,42	0,175	0,21	2,2
BRCA1	- 0,44	0,175	0,22	2,3
BRCA2	- 0,36	0,311	0,23	2,3
MCH	0,40	0,160	0,20	1,9
Циклін E	- 0,43	0,180	0,22	2,1
Циклін D	0,40	0,160	0,20	2,9
KA	0,42	0,220	0,17	2,2
NO	- 0,54	0,290	0,24	3,0
Сечова кислота	- 0,58	0,336	0,26	3,6
EFR	- 0,44	0,410	0,32	2,5
CAS20q13	- 0,50	0,250	0,22	2,9
S	- 0,24	0,058	0,14	2,2

Примітка. r – коефіцієнт кореляції,  $B_{xy}$  – коефіцієнт детермінації,  $\eta^2$  – інтенсивність впливу R на досліджувані чинники, F – фактичний критерій Фішера.

годні вважається, що дисрегуляція – це загальнобіологічна категорія: вона може виникати в усіх живих системах і на всіх структурно-функціональних рівнях складного організму, охоплювати різні процеси, органи й системи. У тяжких випадках, наприклад при онкологічних захворюваннях, дисрегуляційна патологія може набути значення хвороби регуляції. Природа й механізми саногенетичних процесів залежать від патогенетичної структури патологічних процесів, тобто від того, які органи й системи охоплені патологічним процесом. Вважається, що саногенез індукується патогенезом і починається з моменту впливу патологічного чинника на організм. У нормальних умовах саногенетичні процеси не проявляються, їхню роль виконують захисні адаптаційні механізми. Якщо ж останні виявляються недостатніми, виникає патологічний процес, що активує споконвічно закладені, але не активні саногенетичні процеси й індукує виникнення нових саногенетичних механізмів відповідно до особливостей патологічного процесу, який розвивається. Як і патологічний процес, саногенетичні механізми можуть бути локальними й загальними. Стосовно платинорезистентності у хворих на РЯ ми вважаємо більш цікавими для дослідження місцеві саногенетичні механізми, що мають місце у тканині яєчників при виникненні й розвитку в ньому пухлинної патології. Відповідно до загальноприйнятої думки, сьогодні загальним недоліком багатьох досліджень є те, що вони визначають кількісну сторону змін (підвищення або зниження вмісту тих чи інших біологічно активних речовин, числа рецепторів, рівня гормонів), але не визначають біо-

логічне значення цих показників. Аналіз будь-якого процесу, особливо пухлинного, у плані дисрегуляційної патології вимагає розуміння біологічної значимості виявлених змін: є вони патогенетичними чи вони саногенетичні. Багато хто з експериментаторів і клініцистів мають справу, власне кажучи, із дисрегуляційною патологією, іноді навіть не підозрюючи про це. Між тим знання дисрегуляційних механізмів і розуміння їх біологічного значення забезпечують правильний підхід до вивчення патологічних процесів і розробки їх патогенетичної терапії.

Це підтверджується результатами кореляційного та дисперсійного аналізу (табл. 2).

При проведенні факторного аналізу (табл. 3) впливу різних протеомічних та генетичних маркерів на ступінь платинорезистентності встановлено існування двох прихованих факторів, для першого з яких найбільше значення мають показники активності циклінів D ( $f=0,73$ ) та E ( $f=0,84$ ), а також наявність функціональних поліморфізмів BRCA1 5832insC ( $f=0,82$ ) та BRCA2 6174delAG ( $f=0,75$ ), мікросателітної нестабільності ( $f=0,84$ ), так само як й активність катехоламінів (для адреналіну –  $f=0,84$ , а для катехоламіну –  $f=0,82$ ) та ступінь експресії NO in situ ( $f=0,73$ ). Крім того, у складі даного фактора міститься ступінь гіперурикемії ( $f=0,75$ ) та внутрішньоклітинний вміст сірки ( $f=0,68$ ).

Натомість другий фактор утворений переважно експресією рецепторів до епідермального фактора росту ( $f=0,71$ ) та активністю CAS 20q13 ( $f=0,71$ ). Крім того, певне значення мають такі показники, як mт 23-НІ ( $f=0,69$ ) та

Таблиця 2. Результати аналізу впливу різних чинників ризику на рівень платинорезистентності (при наявності пухлинної прогресії)

Фактори впливу	Критерії			
	r	$B_{xy}$	$\eta^2$	F
Вік	0,33	0,162	0,15	2,3
Обтяжений спадковий анамнез	0,37	0,156	0,14	2,2
Безплідність	0,32	0,107	0,12	2,1
Професійні шкідливості	0,34	0,101	0,12	2,1
Ступінь диференціювання	0,66	0,442	0,36	4,1
Розміри первинної пухлини	0,63	0,290	0,26	3,5
Наявність асцити	0,57	0,315	0,29	3,8
Максимальний розмір внутрішньочеревних метастазів	0,65	0,319	0,30	3,5
Наявність метастазів у заочеревинних лімфовузлах або у вісцеральних органах	0,66	0,333	0,33	3,4
Неоптимальна циторедуктивна операція	0,61	0,307	0,26	2,9
ECGO-статус	0,58	0,283	0,25	2,9
BRCA1	0,58	0,285	0,24	2,8
BRCA2	0,53	0,275	0,22	2,6
MCH	0,52	0,238	0,22	2,5
Циклін E	0,66	0,180	0,22	2,5
Циклін D	0,65	0,160	0,20	2,9
KA	0,73	0,456	0,37	3,8
NO	0,72	0,445	0,36	3,7
Сечова кислота	0,69	0,384	0,34	3,7
EFR	0,65	0,422	0,33	3,5
CAS20q13	0,58	0,347	0,31	3,3
S	0,64	0,296	0,30	3,4

Примітка. r – коефіцієнт кореляції,  $B_{xy}$  – коефіцієнт детермінації,  $\eta^2$  – інтенсивність впливу R на досліджувані чинники, F – фактичний критерій Фішера.

Таблиця 3. Результати факторного аналізу ролі різних протеомічних та генетичних факторів

Показники	Factor - 1	Factor - 2
VEGF	-0,29	0,09
EGF	0,20	0,45
Циклін D	0,73	0,41
Циклін E	0,84	-0,33
REGF	0,24	0,71
HER2	0,41	0,16
Vcl-2	-0,19	0,70
p53	0,003	0,66
Сурвінін	-0,25	-0,009
FS	-0,12	-0,16
BRCA1 185delAG	0,42	0,54
BRCA1 5832insC	0,82	0,51
BRCA2 6174delAG	0,75	0,44
MLH1	-0,07	0,52
MSH2	0,84	-0,33
CAS 20q13	0,24	0,71
TP53	0,41	0,16
nm 23-HI	-0,19	0,69
RB2/p130	0,003	0,66
NO <sub>заг</sub>	0,20	0,45
NO <sub>місц</sub>	0,73	0,41
Адреналін	0,84	-0,33
Норадреналін	0,82	0,51
Сечова кислота	0,75	0,44
Внутрішньоклітинна сірка	0,68	0,54

RB2/p130 (f=0,66). Останні є малодоступними для вітчизняних лабораторій, втім при необхідності виконання подібних аналізів у профільних лікувально-профілактичних установах може бути швидко налагоджено.

Після проведення обчислень нами одержане рівняння, яке дозволяє більш точно прогнозувати платинорезистентність у пацієнток з РЯ:

$$R = 0,3 \times T + 0,1 \times G + 0,1 \times Cycl + 0,1 \times KA + 0,3 \times NO + 0,1 \times UA + 0,1 \times EFR + 0,1 \times CAS\ 20q13,$$

де R – ризик платинорезистентності, при R>1,0 платинорезистентність є ймовірною, при R>2,0 є ймовірною платинорефрактерність;

T – відповідність критеріям, сформульованим С. А. Тюландіним, залежно від кількості відповідностей може дорівнювати від 0 до 5 (T ∈ (0-5));

G – наявність мутантних алелів поліморфізмів BRCA1 5832insC та BRCA2 6174delAG у гетеро- та гомозиготному варіантах та/або мікросателітної нестабільності (G ∈ (0-5));

Cycl – висока активність циклінів D та E (Cycl ∈ (0-2));

KA – активність катехоламінів (KA ∈ (0-1));

NO – вираженість експресії (NO ∈ (0-5));

UA – ступінь гіперурикемії (UA ∈ (0-1));

EFR – експресія рецепторів до епідермального фактора росту ∈ (0-5);

CAS 20q13 активність CAS 20q13 ∈ (0-1).

Застосування наведеної формули допомагає розподілити загальний масив пацієнток одразу після первинного контакту залежно від даних клініко-лабораторних та

клініко-інструментальних досліджень, у тому числі імуногістохімічних, на декілька груп, в яких ПХТ проводиться диференційовано, із використанням превентивних медикаментозних схем, спрямованих на мінімізацію побічних ефектів та токсичної дії препаратів.

**ВИСНОВКИ.** 1. Основними чинниками ризику виникнення раку яєчників є вік старше 50 років (HR=2,5), куріння (HR=2,0), безплідність (HR=2,2), множинні аборти (HR=2,1), гіпогалактія (HR=1,8), аномальні маткові кровотечі в анамнезі (HR=1,9), гіпертрофний аліментарний статус (HR=2,0), обтяжений спадковий анамнез (HR=1,8), перенесене онкологічне захворювання (HR=1,7), гіперурикемія (HR=2,2), ендотеліальна дисфункція (HR=2,1), професійні шкідливості (HR=1,6). Поширеність цих факторів у субпопуляціях платиночутливих та платинорезистентних хворих на епітеліальний рак яєчників значущо не відрізняється.

2. Для пацієнток з РЯ є характерним напруження саногенетичних механізмів організму. Стан саногенезу в організмі пацієнток хворих на рак яєчників впливає на чутливість або рефрактерність пухлини до хіміотерапії препаратами платини.

3. До маркерів прогнозу платинорезистентності відносяться такі параметри, як генетична обтяженість (наявність мутантних алелів поліморфізмів BRCA1 5832insC та BRCA2 6174delAG у гетеро- та гомозиготному варіантах, мікросателітної нестабільності), висока активність циклінів D та E, підвищення рівнів катехоламінів, високий ступінь експресії NO, ступінь гіперурикемії, активність експресії рецепторів до епідермального фактора росту та активність CAS 20q13.

4. У жінок із наявністю вказаних факторів доцільно застосовувати медикаментозну корекцію дисрегуляційних порушень. При ймовірній платинорезистентності доцільно на фоні стандартної терапії першої лінії застосовувати медикаментозну корекцію дисрегуляційних порушень (донатори оксиду азоту, детоксиканти, антиурикемічні засоби). При прогнозованій платиночутливості стандартна терапія першої лінії може бути доповнена засобами, які

покращують переносимість терапії, але використання медикаментозної корекції дисрегуляційних порушень є недоцільним.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Слід зазначити, що подальший пошук патогенетично обґрунтованих маркерів платинорезистентності є одним із найпріоритетніших завдань сучасної онкології, особливо в контексті такої складної патології, як РЯ.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аксель М. А. Лекции по онкогинекологии / М. А. Аксель, В. В. Баринов, Л. И. Бокина. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 425 с.
2. Бохман Я. В. Лекции по онкогинекологии / Я. В. Бохман. – М. : МИА, 2007. – 304 с.
3. Важенин А. В. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии / А. В. Важенин, А. В. Жаров, И. Г. Шимоткина. – М. : СТРОМ, 2010. – 128 с.
4. Генетика пухлин жіночих репродуктивних органів / за ред. В. М. Запорожана. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2004. – 332 с.
5. Генетическая медицина / [В. Н. Запорожан, В. А. Кордюм, Ю. И. Бажора и др.] ; под ред. В. Н. Запорожана. – Одесса : ОНМедУ, 2008. – 432 с.
6. Анализ мутации генов BRCA-1 и BRCA-2 у платинорефрактерных больных раком яичников / В. Г. Дубинина, А. И. Рыбин, О. В. Лукьянчук, О. В. Кузнецова // Вісник морської медицини. – 2013. – № 1. – С. 46–52.
7. Активность белка p53 у больных раком яичников в зависимости от чувствительности к препаратам платины / В. Г. Дубинина, А. И. Рыбин, О. В. Кузнецова, О. Н. Морозюк // Клиническая онкология. – 2015. – № 4. – С. 1–4.
8. Експресія p53, VEGF та CD34 у пухлинній тканині та виживаність хворих на серозний рак яєчника / Л. Г. Бучинська, В. М. Гринкевич, Н. П. Юрченко [та ін.] // Онкологія. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 109–112.
9. Клиническая онкогинекология / под ред. В. П. Козаченко. – М. : Медицина, 2005. – 376 с. : ил.
10. Филипп Дж. Дисая. Клиническая онкогинекология : в 3-х т. / Филипп Дж. Дисая, Уильям Т. Крисман. – М. : Практическая медицина, 2011. – 988 с.

11. Рак в Україні, 2014–2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / [З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак та ін.] ; гол. ред. О. О. Колеснік. – К., 2016. – № 17. – 144 с.
12. Свинцицкий В. С. Серозный рак яичников: тестирование мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в Украине / В. С. Свинцицкий // Евразийский онкологический журнал (приложение). – 2015. – С. 79–82.
13. Урманчеева А. Ф. Практическая онкогинекология: избранные лекции / А. Ф. Урманчеева, С. А. Тюляндина, В. М. Моисеенко. – СПб. : ТОММ, 2008. – 400 с.
14. Химиотерапия злокачественных новообразований / под ред. Э. Чу и В. Т. де Вита (перевод с англ.). – М. : Практика, 2008. – 447 с.
15. Biochemical, cellular and pharmacological aspects of the multidrug transporter / S. V. Ambudakar, S. Dey, C. A. Hrycyna [et al.] // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1999. – Vol. 39. – P. 361–398.
16. Chu G. Cellular responses to cisplatin / G. Chu // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 787–790.
17. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management / H. T. Lynch, M. J. Casey, C. L. Snyder [et al.] // Mol. Oncol. – 2009. – Vol. 3. – P. 97–137.
18. Rybin A. I. Personalized managing of the patients with serous ovarian cancer / A. I. Rybin // ESGO Prevention in gynecological malignancies, September 08-10, 2016, Antalya, Turkey. – P. 35.
19. Cancer genetics: risks and mechanisms of cancer in women with inherited susceptibility to epithelial ovarian cancer / L. P. Shulman, J. S. Dungan // Cancer Treat. Res. – 2010. – Vol. 156. – P. 69–85.

## REFERENCES

1. Axel, M.A., Barinov, V.V., & Bokina, L.I. (2009). *Lektsii po onkoginekologii [Lectures on oncogynecology]*. Moscow: MEDpressinform [in Russian].
2. Bohman, Ya.V. (2007). *Lektsii po onkoginekologii [Lectures on oncogynecology]*. Moscow: MIA [in Russian].
3. Vazhenin, A.V., Zharov, A.V., & Shimotkina, I.G. (2010). *Aktualnye voprosy klinicheskoy onkoginekologii [Actual questions of clinical oncogynecology]*. Moscow: STROM [in Russian].
4. Zaporozhyan, V.M. (Ed.) (2004). *Henetyka pukhlyn zhinochyh reproductivnykh orhaniv [Genetics of the female reproductive organs]*. Odesa derzh. med. un-t [in Ukrainian].
5. Zaporozhan, V.N., Kordyum, V.A., & Bazhora, Y. (Ed. Zaporozhyan, V.N.) (2008). *Geneticheskaya meditsyna [Genetic medicine]*. Odesa: ONMEDU [in Ukrainian].

6. Dubinina, V.G., Rybin, A.I., Lukyanchuk, O.V., & Kuznetsova, O.V. (2013). *Analiz mutatsii geniv BRCA-1 i BRCA-2 u platynorefrakternykh patsientok z rakom yaichnikov [Analysis of mutation of BRCA-1 and BRCA-2 genes in platinum-refractory patients with ovarian cancer]*. *News of Naval Medicine*, 1, 46–52 [in Russian].
7. Dubinina, V.G., Rybin, A.I., Kuznetsova, O.V., & Morozuyuk, O.N. (2015). *Aktivnost belka p53 u bolnykh z rakom yaichnikov v zavisimosti ot chuvstvitelnosti k preparatam platiny. [Activity of p53 protein in patients with ovarian cancer, depending on sensitivity to platinum preparations]*. *Klinichna onkologhiia – Clinical Oncology*, 4, 1–4 [in Russian].
8. Buchinska, L.G., Grinkevich, V.M., Yurchenko, N.P. (2009). *Ekspressia of p53, VEGF i CD34 v tkani opuholi i vyzhivaemost bolnykh seroznym rakom yaichnikov [Expression of p53, VEGF and CD34 in tumor tissues and survival of*

patients with the serous ovarian cancer]. *Onkologhiia – Oncology*, (11), 2, p. 109-112 [in Russian].

9. Kozachenko, V.P. (Ed). (2005). *Klinicheskaya onkoginekologiya [Clinical oncogynecology]*. Moscow: Meditsina [in Russian].

10. Philip, J., Dysay, & William, T. Krisman (2011). *Klinicheskaya onkoginekologiya: v 3 tomakh [Clinical oncogynecology: in 3 volumes]*. Moscow: Prakticheskaya meditsyna [in Russian].

11. Kolesnik, O.O. (Ed). Fedorenko, Z.P., Mykhailovych, Yu.Y., Hulak L.O. (2016). *Rak v Ukraini, 2014-2015. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyki diialnosti onkologichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine, 2014-2015. Morbidity, mortality, the indexes of oncological service activity]*. Kyiv [in Ukrainian].

12. Svintsitskiy, V.S. (2015). Seroznyi rak yaichnikov: testirovanie mutatsyy genov BRCA1 and BRCA2 v Ukraini [Serous ovarian cancer: testing of mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes in Ukraine]. *Eurasian Oncology Journal (attachment)*, 79-82 [in Russian].

13. Urmancheeva, A.F., Tyulyandina, S.A., & Moiseenko, V.M. (2008). *Prakticheskaya onkoginekologiya; izbrannye lektsii [Practical oncogynecology: selected lectures]*. St.-Petersburg: "TOMM" [in Russian].

14. Chu, E., & De Vita, V.T. (Ed.) (2008). *Khimioterapiya zlokachestvennykh opuholei [Chemotherapy of malignant neoplasms] I* (translated from English). Moscow: Practice [in Russian].

15. Ambudakar, S.V., Dey, S., & Hrycyna, C.A. (1999). Biochemical, cellular and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (39), 361-398.

16. Chu, G. (2004). Cellular responses to cisplatin. *J. Biol. Chem.* (279), 787-790.

17. Lynch, H.T., Casey, M.J., & Snyder C.L. (2009). Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol. Oncol.* 3, 97-137.

18. Rybin, A. I. (2016). Personalized managing of the patients with serous ovarian cancer. *ESGO Prevention in gynecological malignancies*, 08-10, Antalya, Turkey. 35 p.

19. Shulman, L.P., & Dungan, J.S. (2010). Cancer genetics: risks and mechanisms of cancer in women with inherited susceptibility to epithelial ovarian cancer. *Cancer Treat Res.*, 156, 69-85.

Отримано 29.03.17

УДК 618.14-002.2-053.84/.86-08  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.2.7803

©С. М. Корниенко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

## ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА В ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ И ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

**Цель исследования** – оценить эффективность внутриматочной озонотерапии в комплексном лечении ХЭ.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 204 женщины в возрасте 35–54 лет с ХЭ. В зависимости от способа лечения данной патологии пациентки были разделены на две группы: в I группе (n=91) в комплексном лечении ХЭ была использована озонотерапия, во II группе (n=113) – традиционная схема. Изучены анамнез заболевания, результаты общеклинического и гистероскопического обследований, данные морфологического и иммуногистохимического исследований, результаты лечения ХЭ.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Группы не отличались по акушерско-гинекологическому, соматическому анамнезу, характеру жалоб, основной и сопутствующей патологиям. Необходимо отметить, что наиболее частой патологией эндометрия, выявляемой у женщин с ХЭ, были полипы эндометрия (28,6 % и 33,6 %). Изучение отдаленных результатов лечения ХЭ показало, что вновь выявленная патология полости матки в I группе регистрировалась реже в 1,9 раза (p<0,05), в то время как частота наступления беременности была выше в 3,1 раза (p<0,05). В результате проведенного лечения практически у всех пациенток исчезли жалобы на нарушения цикла и боли внизу живота. Среди женщин I группы не зарегистрировано побочных реакций на внутриматочное введение озонированного раствора.

**Выводы.** Проведенное исследование дало возможность сделать вывод о том, что применение озонотерапии в комплексном лечении ХЭ в позднем репродуктивном и пременопаузальном возрасте позволяет значительно повысить эффективность лечения, снизить частоту вновь выявленной внутриматочной патологии, в особенности миом матки, и увеличить частоту наступления беременности.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит; поздний репродуктивный возраст; пременопауза; озонотерапия.

### ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ В ПІЗЬНОМУ РЕПРОДУКТИВНОМУ І ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

**Мета дослідження** – оцінити ефективність внутрішньоматкової озонотерапії в комплексному лікуванні ХЕ.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 204 жінки у віці 35–54 років з ХЕ. Залежно від способу лікування даної патології пацієнтки були розділені на дві групи: в I групі (n=91) в комплексному лікуванні ХЕ була використана озонотерапія, в II групі (n=113) – традиційна схема. Вивчено анамнез захворювання, результати загальноклінічного і гістероскопічного обстежень, дані морфологічного й імуногістохімічного досліджень, результати лікування ХЕ.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Групи не відрізнялися за акушерсько-гінекологічним, соматичним анамнезом, характером скарг, основною та супутньою патологією. Необхідно відзначити, що найбільш частою патологією ендометрія, яка виникає у жінок з ХЕ, були поліпи ендометрія (28,6 % і 33,6 %). Вивчення віддалених результатів лікування ХЕ показало, що знову виявлена патологія порожнини матки в I групі реєструвалася рідше в 1,9 раза (p<0,05), в той час як частота настання вагітності була вище в 3,1 раза (p<0,05). В результаті проведеного лікування практично у всіх пацієнток зникли скарги на порушення циклу і болі внизу живота. Серед жінок I групи не з'являлися побічні реакції на внутрішньоматкове введення озонованого розчину.

**Висновки.** Проведене дослідження дало можливість зробити висновок про те, що застосування озонотерапії в комплексному лікуванні ХЕ в пізньому репродуктивному і пременопаузальному віці дозволяє значимо підвищити ефективність лікування, знизити частоту знову виявленої внутрішньоматкової патології, особливо міом матки, і збільшити частоту настання вагітності.

**Ключові слова:** хронічний ендометрит; пізній репродуктивний вік; пременопауза; озонотерапія.

### TREATMENT OF CHRONIC ENDOMETRITIS IN THE LATE REPRODUCTIVE AND PREMENOPAUSAL PERIOD

**The aim of the study** – to evaluate the effectiveness of intrauterine ozone therapy in the complex treatment of chronic endometritis.

**Materials and Methods.** 204 women aged 35–54 years with chronic endometritis were selected. Depending on the method of treatment of this pathology, the patients were divided into two groups: in the first group (n = 91) ozone therapy was used in the treatment, in the second group (n = 113) – the traditional scheme. The anamnesis of the disease, the results of general clinical and hysteroscopic examinations, data of morphological and immunohistochemical studies, the results of treatment of chronic endometritis were studied.

**Results and Discussion.** The groups did not differ by the obstetric-gynecological, somatic anamnesis, complaints, underlying and concomitant pathology. It should be noted that the most frequent pathology of the endometrium, detected in women with chronic endometritis, were endometrial polyps (28.6 % and 33.6 %). A study of the long-term results of CE treatment showed that the newly diagnosed pathology of the uterine cavity in the group I was recorded significantly less often (by 1.9 times, p <0.05), while the pregnancy rate was 3.1 times higher (p < 0.05). As a result of the treatment, virtually all patients have disappeared complaints of cycle disorders and abdominal pain. Among women in group I, there were no adverse reactions to intrauterine administration of the ozonized solution.

**Conclusions.** The study made it possible to conclude that the use of ozonotherapy in the complex treatment of chronic endometritis in late reproductive and premenopausal ages can significantly increase the effectiveness of treatment, reduce the frequency of newly detected intrauterine pathology, in particular, the uterine myoma, and increase the frequency of pregnancy.

**Key words:** chronic endometritis; late reproductive age; premenopause; ozone therapy.

**ВСТУПЛЕНИЕ.** В структуре гинекологической патологии у женщин репродуктивного возраста частота хронического эндометрита (ХЭ), по данным разных авторов, составляет от 3 до 73 % [1, 2]. Это связано с трудностями морфологической верификации диагноза, различиями в анализируемом материале и контингенте больных, значительной вариабельностью числа наблюдений. В настоящее время актуальность проблемы ХЭ приобретает не только медицинское, но и социальное значение, поскольку данное заболевание часто приводит к нарушению репродуктивной функции, являясь причиной бесплодия, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), невынашивания беременности, осложненного течения беременности и родов [3].

Среди пациенток с ХЭ 97,6 % составляют женщины репродуктивного возраста, что подчеркивает особую значимость данной патологии с точки зрения влияния на репродуктивную функцию [4]. По различным данным, у больных с бесплодием частота ХЭ составляет от 7,8 до 15,4 %. Среди женщин с верифицированным ХЭ в 60 % случаев диагностируется бесплодие, неудачные попытки ЭКО и переноса эмбрионов отмечаются в 40 % случаев [2, 5].

Факторами риска развития ХЭ являются инвазивные вмешательства в полости матки (гистероскопия, выскабливание полости матки, биопсия эндометрия, гистеросальпингография, манипуляции в программах ЭКО), инфекционно-воспалительные заболевания половых органов, осложнения после беременностей и родов, бактериальный вагиноз, деформации полости матки с нарушением циклического отторжения эндометрия, лучевая терапия органов малого таза, использование внутриматочных спиралей [3, 6, 7]. Необходимо отметить, что использование минимальных критериев для диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза, предложенных CDC (Centers for Disease Control and Prevention, США, 1993), в случае с ХЭ информативно только в 33 % [8]. У 35–40 % пациенток с ХЭ отсутствуют какие-либо клинические симптомы заболевания [9, 10]. Обязательным этапом диагностики заболевания является морфологическое исследование эндометрия [11, 12].

Несмотря на значительное развитие фармакологической терапии, лечение ХЭ в настоящее время представляет значительные трудности для клиницистов [13]. Лечение ХЭ должно быть комплексным, включающим метаболическую, антибактериальную, иммуномодулирующую, антиоксидантную терапию и физиолечение. Критериями эффективности терапии пациенток с ХЭ являются: купирование клинических симптомов, восстановление эхографической картины эндометрия, элиминация или снижение активности инфекционного агента, восстановление морфологической структуры ткани и фертильности [10]. Необходимость использования этиотропных препаратов для элиминирования повреждающего агента или снижения вирусной активности не вызывает сомнения. Многие исследователи предлагают назначение нескольких курсов этиотропной терапии со сменой групп препаратов [13]. Наряду с базисной терапией ХЭ (антибактериальные, десенсибилизирующие, витамины, седативные препараты) широко применяется введение в полость матки антисептических средств, однако при их использовании возможны побочные ре-

акции [14]. Применение в комплексной терапии ХЭ медицинского озона, известного своими антимикробными свойствами, имеет большие перспективы, поскольку позволяет отказаться от препаратов, резорбция которых может вызвать нежелательные побочные реакции [14].

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – оценить эффективность внутриматочной озонотерапии в комплексном лечении ХЭ.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании приняли участие 204 женщины в возрасте 35–54 лет с ХЭ. В зависимости от способа лечения пациентки были разделены на две группы: в I группе (n=91) в комплексном лечении ХЭ была использована озонотерапия, во II группе (n=113) – традиционная схема (антибактериальная, десенсибилизирующая и гормональная терапия).

Изучены анамнез заболевания, результаты общеклинического и гистероскопического обследований, данные морфологического и иммуногистохимического исследований, результаты лечения ХЭ через 1 год.

Большинство морфологов для постановки диагноза «хронический эндометрит» настаивает на обязательном выявлении в строме эндометрия плазматических клеток, которые, по их мнению, не содержатся в нормальном эндометрии. В связи с этим оптимальным для диагностики ХЭ является использование иммуногистохимического метода с определением экспрессии маркера плазматических клеток CD-138 [15]. Кроме общепринятого исследования гистологических срезов, с целью четкой верификации диагноза используются иммуногистохимические реакции с антителами к маркеру плазматических клеток поверхностному гликопротеину CD-138 (синдекан-1).

Внутриполостной способ введения озонированной дистиллированной воды выбран для обеспечения полноценного контакта с очагом воспаления. Дистиллированная вода выбрана носителем растворенного озона, поскольку не претерпевает химических превращений в результате озонирования.

Озонированную дистиллированную воду получали путем пропускания озono-кислородной смеси с концентрацией озона 4–5 мг/л (это оптимальная концентрация, обеспечивающая бактерицидное действие и не оказывающая повреждающего воздействия на эндометрий) через флакон со стерильной дистиллированной водой. Приготовленный озонированный раствор вводили в полость матки капельно через двухпросветный катетер, который одновременно обеспечивал подачу и отток промывных вод. Общий объем введенной озонированной воды составлял 400 мл за одну процедуру. Процедуру проводили через день 5 раз.

При статистической обработке данных применяли методы вариационной статистики, рангового критерия Манна–Уитни,  $\chi^2$ -критерия и точного критерия Фишера.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.**

Средний возраст женщин I группы составил (38,1±0,32) года и был подобен показателю II группы – (38,7±0,24) года,  $p>0,05$ . Возраст менархе пациенток обеих групп существенно не отличался и в среднем был равен (13,1±0,08) и (13,0±0,11) лет в соответствии с группами,  $p>0,05$ . Не выявлено принципиальных различий в характере менструального цикла между группами исследования (табл. 1). Средняя продолжительность менструации в I группе равнялась (5,1±0,13) (5; 4–6), во II группе – (5,3±0,09) (5; 4–6) дней,  $p>0,05$ ; средняя продолжительность менструального



Таблиця 1. Особенности акушерско-гінекологічного анамнеза пациенток груп дослідження, n (P %)

Показатель	I група, n=91	II група, n=113	В цілому, n=204
Возраст менархе раніше 12 років	7 (7,7 %)	8 (7,1 %)	15 (7,4 %)
Возраст менархе старше 14 років	12 (13,2 %)	13 (11,5 %)	25 (12,3 %)
Скудні менструальні виділення	8 (8,8 %)	5 (4,4 %)	13 (6,4 %)
Обильні менструальні виділення	36 (39,6 %)	56 (49,6 %)	92 (45,1 %)
Болезненні місячні	33 (36,3 %)	45 (39,8 %)	78 (38,2 %)
Нарушення менструального циклу	29 (31,9 %)	35 (31,0 %)	64 (31,4 %)
Урогенітальні інфекції:	61 (67,0 %)	81 (71,7 %)	142 (69,6 %)
• хламідіоз	15 (16,5 %)	14 (12,4 %)	29 (14,2 %)
• уреаплазмоз	11 (12,1 %)	16 (14,2 %)	27 (13,2 %)
• мікоплазмоз	7 (7,7 %)	10 (8,8 %)	17 (8,3 %)
• гарднереллез	10 (11,1 %)	12 (10,6 %)	22 (10,8 %)
• кандидоз	43 (47,3 %)	60 (53,1 %)	103 (50,5 %)
• герпес	16 (17,6 %)	18 (15,9 %)	34 (16,7 %)
• цитомегаловірус	22 (24,2 %)	23 (20,4 %)	45 (22,1 %)
Полип ендометрія	21 (23,1 %)	27 (23,9 %)	48 (23,5 %)
Полип цервікального каналу	5 (5,5 %)	6 (5,3 %)	11 (5,4 %)
Гіперплазія ендометрія	6 (6,6 %)	12 (10,6 %)	18 (8,8 %)
Міома матки	38 (41,8 %)	34 (30,1 %)	72 (35,3 %)
Ендометріоз	17 (18,7 %)	18 (15,9 %)	35 (17,2 %)
Хронічний ендометрит	31 (34,1 %)	27 (23,9 %)	58 (28,4 %)
Хронічний двохсторонній аднексит	51 (56,0 %)	56 (49,6 %)	107 (52,5 %)
Дисплазія шийки матки	3 (3,3 %)	8 (7,1 %)	11 (5,4 %)
Ектопія шийки матки	50 (54,9 %)	58 (51,3 %)	108 (52,9 %)
Киста яєчника	14 (15,4 %)	18 (15,9 %)	32 (15,7 %)
Синдром полікістозних яєчників	3 (3,3 %)	5 (4,4 %)	8 (3,9 %)
Аномалії розвитку матки	3 (3,3 %)	1 (0,9 %)	4 (2,0 %)
В цілому, генітальні операції, в тому числі: на матці	52 (57,1 %)	68 (60,2 %)	120 (58,8 %)
на придатках	40 (44,0 %)	55 (48,7 %)	95 (46,6 %)
Роды	25 (27,5 %)	32 (28,3 %)	57 (27,9 %)
Роды	58 (63,7 %)	74 (65,5 %)	132 (64,7 %)
Искусственный аборт	52 (57,1 %)	63 (55,8 %)	115 (56,4 %)
Самопроизвольный аборт	19 (20,9 %)	24 (21,2 %)	43 (21,1 %)
Внематочная беременность	4 (4,4 %)	8 (7,1 %)	12 (5,9 %)

Примечание. Значимых различий между группами не выявлено (использовали  $\chi^2$ -критерий и точный критерий Фишера).

цикла – (28,5±0,64) (28; 28–31) и (28,2±0,48) (28; 27–30) дней соответственно,  $p>0,05$ .

Анализ акушерского анамнеза обследованных показал, что в среднем на одну пациентку I группы приходилось (2,6±0,23) (2; 1–4) беременностей, во II группе – (2,4±0,22) (2; 1–3),  $p>0,05$ ; искусственных абортов – (1,5±0,19) (1; 0–2) и (1,2±0,17) (1; 0–2),  $p>0,05$ ; родов – (0,9±0,09) (1; 0–2) и (0,9±0,08) (1; 0–1) соответственно,  $p>0,05$ . Как видно из таблицы, каждая вторая женщина (57,1 % и 55,8 % соответственно группам,  $p>0,05$ ) имела искусственные аборты в анамнезе и каждая пятая (20,9 % и 21,2 % соответственно группам,  $p>0,05$ ) – самопроизвольные прерывания беременности. Полученные данные подтверждают мнение о том, что факторами риска развития ХЭ являются инвазивные вмешательства в полости матки (гистероскопия, выскабливание полости матки, биопсия эндометрия, гистеросальпингография, манипуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий и др.) [13].

Кроме того, многие пациентки имели те или иные воспалительные заболевания тазовых органов, являющиеся основным фактором риска развития ХЭ [2–4]. Так, хронический аднексит в анамнезе был у 56,0 % женщин I группы и у 49,6 % – во II. О наличии нарушений в иммунной или гормональной системе свидетельствует большой процент рецидивов кандидозной инфекции в анамнезе у каждой второй пациентки (47,3 % и 53,1 % соответственно группам,  $p>0,05$ ), что также является одной из причин развития хронического воспалительного процесса.

Частота соматических и соматоформных заболеваний в I группе не имела статистически значимого отличия от показателей II группы (табл. 2). Среднее число экстрагенитальных заболеваний в I группе составило 1,7±0,16 (1; 1–2), во II группе – 1,4±0,12 (1; 0–2),  $p>0,05$ .

Основной жалобой пациенток было бесплодие (табл. 3). Кроме того, практически у половины имелись нарушения цикла, проявляющиеся в виде гиперполименореи или межменструальных кровомазаний. Распределение жалоб

Таблица 2. Особенности соматического анамнеза пациенток групп исследования, n (P %)

Показатель	I группа, n=91	II группа, n=113	В целом, n=204
Патология молочной железы	12 (13,2 %)	16 (14,2 %)	28 (13,7 %)
Патология пищеварительной системы, в том числе: заболевания печени	20 (22,0 %)	31 (27,4 %)	51 (25,0 %)
Тонзиллит	14 (15,4 %)	23 (20,4 %)	37 (18,1 %)
Кардиопатия	8 (8,8 %)	9 (8,0 %)	17 (8,3 %)
Гипертоническая болезнь	7 (7,7 %)	7 (6,2 %)	14 (6,9 %)
Ожирение	5 (4,4 %)	5 (4,4 %)	12 (5,9 %)
Патология щитовидной железы	19 (20,9 %)	28 (24,8 %)	47 (23,0 %)
Патология мочевыводящей системы	12 (13,2 %)	12 (10,6 %)	24 (11,8 %)
Аллергические реакции	8 (8,8 %)	3 (2,7 %)	11 (5,4 %)
Железодефицитная анемия	20 (22,0 %)	15 (13,3 %)	35 (17,2 %)
Варикозная болезнь	6 (6,6 %)	8 (7,1 %)	14 (6,9 %)
Вегетососудистая дистония	4 (4,4 %)	3 (2,7 %)	7 (3,4 %)
Черепно-мозговая травма	11 (12,1 %)	11 (9,7 %)	22 (10,8 %)
Экстрагенитальные операции	5 (5,5 %)	2 (1,8 %)	7 (3,4 %)
В целом	22 (24,2 %)	38 (33,6 %)	60 (29,4 %)
	74 (81,3 %)	82 (72,6 %)	156 (76,5 %)

Примечание. Значимых различий между группами не выявлено (использовали  $\chi^2$ -критерий и точный критерий Фишера).

пациенток в группах исследования были представлены с сопоставимой частотой ( $p > 0,05$ ). У части пациенток с отсутствием жалоб при УЗИ-исследовании были диагностированы полипы эндометрия – у 12 (13,2 %) и 21 (18,6 %), гиперплазия эндометрия – у 4 (4,4 %) и 3 (2,7 %), субмукозная миома матки – у 7 (7,7 %) и 3 (2,7 %) соответственно группам.

Частота основной и сочетанной патологии в I группе не имела значимого отличия от таковой во II группе. Необходимо отметить, что наиболее частой патологией эндометрия, выявляемой у женщин с ХЭ, были полипы эндометрия (28,6 % и 33,6 %), что подтверждает мнение многих исследований

об этиологической роли воспалительного процесса в возникновении полипа эндометрия [16].

В результате проведенного лечения практически у всех пациенток исчезли жалобы на нарушения цикла и боли внизу живота. Среди женщин I группы не зарегистрировано побочных реакций на внутриматочное введение озонированного раствора.

Изучение отдаленных результатов лечения ХЭ показало (табл. 3), что вновь выявленная патология полости матки в I группе регистрировалась достоверно реже (в 1,9 раза,  $p < 0,05$ ), в то время как частота наступления беременности была в 3,11 раза выше ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3. Частота жалоб, диагнозов и отдаленные результаты лечения ХЭ, n (P %)

Показатель	I группа, n=91	II группа, n=113	В целом, n=204
<i>Жалобы</i>			
Гиперполименорея	28 (30,8 %)	38 (33,6 %)	66 (32,4 %)
Бесплодие	40 (44,0 %)	40 (35,4 %)	80 (39,2 %)
Кровомазание	13 (14,3 %)	17 (15,0 %)	30 (14,7 %)
Боли внизу живота	15 (16,5 %)	26 (23,0 %)	41 (20,1 %)
Другие	7 (7,7 %)	9 (8,0 %)	16 (7,8 %)
<i>По данным ультразвукового исследования при отсутствии жалоб</i>			
Полип эндометрия	12 (13,2 %)	21 (18,6 %)	33 (16,2 %)
Гиперплазия эндометрия	4 (4,4 %)	3 (2,7 %)	7 (3,4 %)
Субмукозная миома матки	7 (7,7 %)	3 (2,7 %)	10 (4,9 %)
<i>Диагноз</i>			
Полип эндометрия	26 (28,6 %)	38 (33,6 %)	64 (31,4 %)
Полип цервикального канала	14 (15,4 %)	9 (8,0 %)	23 (11,3 %)
Гиперплазия эндометрия	12 (13,2 %)	20 (17,7 %)	32 (15,7 %)
Простая гиперплазия с атипией	2 (2,2 %)	1 (0,9 %)	3 (1,5 %)
Внутриматочные синехии	10 (11,0 %)	12 (10,6 %)	22 (10,8 %)
Эндометриоз, в том числе:	20 (22,0 %)	29 (25,7 %)	49 (24 %)
• аденомиоз	17 (18,7 %)	27 (23,9 %)	44 (21,6 %)
Миома матки, в том числе:	34 (37,4 %)	38 (33,6 %)	72 (35,3 %)
• субмукозная	8 (8,8 %)	13 (11,5 %)	21 (10,3 %)

Показатель	I группа, n=91	II группа, n=113	В целом, n=204
Аномалия развития матки	5 (5,5 %)	2 (1,8 %)	7 (3,4 %)
Рубец на матке	8 (8,8 %)	11 (9,7 %)	19 (9,3 %)
Патология шейки матки	17 (18,7 %)	20 (17,7 %)	37 (18,1 %)
Двухсторонний аднексит	6 (6,6 %)	11 (9,7 %)	17 (8,3 %)
Сакто-, гидросальпинкс	7 (7,7 %)	11 (9,7 %)	18 (8,8 %)
Киста яичника	4 (4,4 %)	12 (10,6 %)	16 (7,8 %)
Бесплодие, в том числе:	41 (45,1 %)	41 (36,3 %)	82 (40,2 %)
• первичное	16 (17,6 %)	12 (10,6 %)	26 (12,7 %)
• вторичное	25 (27,5 %)	29 (25,7 %)	56 (27,5 %)
• подготовка к ЭКО	24 (26,4 %)	18 (15,9 %)	42 (20,6 %)
ВМК, лигатуры в полости матки	2 (2,2 %)	2 (1,8 %)	4 (2,0 %)
<i>Отдаленные результаты лечения</i>			
ХЭ	66 (72,5 %) *	95 (84,1 %)	/
Вновь выявленная патология полости матки, в том числе:	13 (14,3 %)*	31 (27,4 %)	
• полип эндометрия	6 (6,6 %)	11 (9,7 %)	
• гиперплазия эндометрия	4 (4,4 %)	7 (6,2 %)	
• аденомиоз	2 (2,2 %)	4 (3,5 %)	
• субмукозная миома матки	1 (1,1 %) *	8 (7,1 %)	
Беременности	15 (16,5 %) **	6 (5,3 %)	

Примечание. \*, \*\* – значимое отличие между группами (использовали  $\chi^2$ -критерий и точный критерий Фишера), соответственно  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ .

**ВЫВОДЫ.** Применение озонотерапии в комплексном лечении ХЭ в позднем репродуктивном и пременопаузальном возрасте позволяет существенно повысить эффективность лечения, снизить частоту вновь выявленной внутриматочной патологии, в особенности миом матки, и увеличить частоту наступления беременности.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.** Определить рецептивность эндометрия при использовании озонотерапии в комплексном лечении ХЭ. Изучить исходы беременностей после применения разработанной тактики лечения ХЭ.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Sharkey A. M. The endometrium as a cause of implantation failure / A. M. Sharkey, S. K. Smith // Best Practice & Research Clinical Obstetrics Gynecology. – 2003. – № 17 (2). – P. 289–307.
2. Сухих Г. Т. Хронический эндометрит : руководство / Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с.
3. Кузнецова А. В. Хронический эндометрит / А. В. Кузнецова // Арх. патол. – 2000. – № 3 (62). – С. 48–52.
4. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин / В. И. Краснополянский, О. Ф. Серова, В. А. Туманова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 5. – С. 26–29.
5. The endometrium / S. R. Glasser, J. D. Aplin, L. C. Guidance [et al.] – London, New York : Taylor and Francis; 2002. – No 25. – P. 352–364.
6. Mount S. Chlamydia trachomatis in the endometrium: can surgical pathologists identify plasma cell / S. Mount, P. Mead, K. Cooper // Adv. Anat. Pathol. – 2001. – No. 8 (6). – P. 327–329.
7. Stern R. A. Analysis of chronic endometritis for Chlamydia trachomatis by polymer-ase chain reaction / R. A. Stern, S. M. Svoboda-Newman, T. S. Frank // Hum. Pathol. – 1996. – No. 27 (10). – P.1085–1088.
8. Силантьева Е. С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.01, 14.00.51 / Е. С. Силантьева. – М., 2007. – 48 с.
9. Унанян А. Л. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии / А. Л. Унанян, Ю. М. Коссович // Лечащий Врач. 2012. – № 11. – С. 35–37.
10. Рудакова Е. Б. Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения / Е. Б. Рудакова, С. И. Мозговой, М. А. Пилипенко // Лечащий Врач. – 2008. – № 10. – С. 6–10.
11. Корниенко С. М. Морфофункциональное состояние эндометрия у пациенток позднего репродуктивного возраста с бесплодием / С. М. Корниенко // Здоровье женщины. – 2015. – № 5. – С. 141–144.
12. Михнина Е. И. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Е. И. Михнина. – СПб., 2009.
13. Хронический эндометрит – проблема и решения / А. З. Хашукоева, Н. Д. Водяник, С. А. Хлынова, Е. А. Цомаева // Лечащий Врач. – 2012. – № 3. – С. 42–45.
14. Гречканев Г. О. Использование озонотерапии в комплексном лечении эндометрита / Г. О. Гречканев // НМЖ. – 2002. – № 2. – С. 19.
15. Naji A. Z. Enhance and prove diagnosis of chronic endometritis with CD-138 immunostain / A. Z. Naji // Medical Journal of Babylon. – 2012. – Vol. 9, No. 3. – P. 598–603.

16. Баранов В. Н. Хронические воспалительные заболевания матки и придатков и их отдаленные последствия: особен-

ности патогенеза, клинико-морфологическая характеристика, лечение и медицинская реабилитация : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / В. Н. Баранов. – Челябинск, 2002. – 48 с.

### REFERENCES

1. Sharkey, A.M., & Smith S.K. (2003). The endometrium as a cause of implantation failure. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics Gynecology*, 17 (2), 289-307.
2. Suhii, G.T., & Shurshalina, A.V. (2010). *Khronicheskiy endometrit [Chronic endometritis]*. Moscow: GEOTAR-Media [in Russian].
3. Kuznetsova, A.V. (2000). Khronicheskiy endometrit [Chronic endometritis]. *Arkhiv patologii – Archive of Pathology*, 3 (62), 48-52 [in Russian].
4. Krasnopolskiy, V.I., Serova, O.F., & Tumanova, V.A. (2004). Vliyanie infektsii na reproduktivnyuyu sistemu zhenshchin [Influence of infections on the reproductive system of women]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa – Russian Journal of the Obstetrician-Gynecologist*, 5, 26-29.
5. Glasser, S.R., Aplin, J.D., & Guidance, L.C. (2002). *The endometrium*. London, New York: Taylor and Francis, 25, 352-364.
6. Mount, S., Mead, P., & Cooper, K. (2001). Chlamydia trachomatis in the endometrium: can surgical pathologists identify plasma cell. *Adv. Anat. Pathol.*, 8 (6), 327-329.
7. Stern, R.A., Svoboda-Newman, S.M., & Frank, T.S. (1996). Analysis of chronic endometritis for Chlamydia trachomatis by polymerase chain reaction. *Hum. Pathol.*, 27 (10), 1085-1088.
8. Silantyeva, E.S. (2007). Fizicheskie metody strukturno-funktsionalnogo remodelirovaniya endometriya u zhenshchin s narusheniem reproduktivnoy funktsii [Physical methods of structural and functional remodeling of endometrium in women with reproductive failure]. *Extended abstract of Doctor's thesis*. Moscow.
9. Unanyan, A.L., & Kossovich, Yu.M. (2012). Khronicheskiy endometrit: etiopatogenez, diagnostika, klinika i lechenie. Rol antifibroziruyushchey terapii [Chronic endometritis: etiopathogenesis, diagnosis, clinic and treatment. Role of antifibrotic therapy]. *Lechashchiy Vrach - Attending Physician*, 11, 35-37.
10. Rudakova, E.B., Mozgovoy, S.I., Pilipenko, M.A., Burova, O.M., Luzin, A.A., & Bogdanova, O.N. (2008). Khronicheskiy endometrit: ot sovershenstvovaniya diagnosticheskogo podkhoda k optimizatsii lecheniya [Chronic endometritis: from improving the diagnostic approach to optimizing treatment]. *Lechashchiy Vrach – Attending Physician*, 10, 6-10.
11. Korniyenko, S.M. (2015). Morfofunktsionalnoe sostoyanie endometriya u patsiyentok pozdnego reproduktivnogo vozrasta s besplodiem [Morphofunctional state of endometrium in patients of late reproductive age with infertility]. *Zdorovye zhenshchiny – Women's Health*, 5, 141-144.
12. Mikhniina, E.I. (2009). Morfofunktsionalnoe sostoyanie endometriya u zhenshchin s besplodiem i nevinashivaniem beremennosti [Morphofunctional state of endometrium in women with infertility and miscarriage]. *Extended abstract of Doctor's thesis*. Saint-Petersburg.
13. Hashukoeva, A.Z., Vodyanik, N.D., Khlynova, S.A., & Tsomaeva, E.A. (2012). Khronicheskiy endometrit – problema i resheniya [Chronic endometritis – problem and solutions]. *Lechashchiy Vrach – Attending Physician*, 3, 42-45.
14. Grechkanov, G.O. (2002). Ispolzovanie ozonoterapii v kompleksnom lechenii endometrita [The use of ozonotherapy in the complex treatment of endometritis]. *Nauchno metodicheskiy zhurnal – Scientific and Methodical Journal*, 2, 19.
15. Naji, A.Z. (2012). Enhance and prove diagnosis of chronic endometritis with CD-138 immunostain. *Medical Journal of Babylon*, 3 (9), 598-603.
16. Baranov, V.N. (2002). Khronicheskie vospalitelnye zabolevaniya матки i pridatkov i ikh otdalennye posledstviya: osobennosti patogeneza, kliniko-morfologicheskaya kharakteristika, lechenie i meditsinskaya reabilitatsiya [Chronic inflammatory diseases of the uterus and appendages and their long-term consequences: features of pathogenesis, clinical and morphological characteristics, treatment and medical rehabilitation]. *Extended abstract of Doctor's thesis*. Chelyabinsk.

Отримано 29.03.17

УДК 618.398-07:618.36-018-072.7  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.2.7693

©Л. Б. Маркін, Л. М. Ященко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

## МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ПЕРЕНОШЕНІЙ ВАГІТНОСТІ

**Мета дослідження** – вивчити морфофункціональні особливості плаценти у породіль з перенешеною вагітністю.

**Матеріали та методи.** Проведено динамічне спостереження за 15-ма вагітними з моменту їх госпіталізації до виписки після пологів. Жінки розподілені на 2 групи: перша група – 10 жінок із перенешеною вагітністю 42 тижні; друга група – 5 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Після пологів забирали амніотичну оболонку, пуповину та плаценту. Проводили макроскопічне та мікроскопічне дослідження. Після макроскопічного обстеження плаценти вирізали кусочки амніона, пуповини та плаценти (з біля пуповинної, середньої частини та крайової ділянки). Гістологічний матеріал фіксували у 4 % нейтральному формаліні.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Показано, що перебіг пологів при перенешеній вагітності характеризується такими ускладненнями, як: передчасне вилиття навколоплодових вод, аномалії пологової діяльності, дистрес плода, травми родових шляхів, збільшення оперативних втручань у пологах, що обумовлює підготовку родових шляхів та своєчасного розв'язання пологів. На основі морфофункціональних досліджень плаценти констатували, що перенешена вагітність характеризується більш вираженими патологічними змінами плаценти, у тому числі патологічно незрілістю і значною перевагою дрібних та проміжних ворсинок різної форми, масивними депозитами фібриноїду як навколо ворсинок, так і у міжворсинчастому просторі та агрегацією термінальних ворсин, витонченням синцитіотрофобласта на тлі слабовиражених компенсаторних реакцій.

**Висновки.** Морфофункціональні зміни у плаценті жінок із перенешеною вагітністю із зміною структури плацентарного бар'єра можуть бути однією з причин перенешування вагітності. Дистрофічні процеси амніона, зниження продукції та резорбції амніотичної рідини, набряк компактного шару амніона та вартонових драглів пуповини, розшарування стінки артерій пуповини – ознака порушення процесів плодово-плацентарного кровопостачання і є фактором ризику негативного впливу на життєдіяльність плода.

**Ключові слова:** перенешена вагітність; морфологія плаценти.

### МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПЕРЕНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

**Цель исследования** – изучить морфофункциональные особенности плаценты у рожениц с перенесенной беременностью.

**Материалы и методы.** Проведено динамическое наблюдение за 15-ю беременными с момента их госпитализации до выписки после родов. Женщины разделены на 2 группы: первая группа – 10 женщин с перенесенной беременностью 42 недели; вторая группа – 5 женщин с физиологическим течением беременности. После родов забирали амниотическую оболочку, пуповину и плаценту. Проводили макроскопическое и микроскопическое исследование. После макроскопического исследования плаценты вырезали кусочки амниона, пуповины, плаценты. Гистологический материал фиксировали в 4 % нейтральном формалине.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Показано, что течение родов при перенесенной беременности характеризуется такими осложнениями, как: преждевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, дистресс плода, травмы родовых путей, увеличение числа оперативных вмешательств в родах. На основе морфофункциональных исследований плаценты констатировали, что перенесенная беременность характеризуется более выраженными патологическими изменениями плаценты, в том числе патологической незрелостью и значительным преимуществом мелких и промежуточных ворсинок разной формы, массивными депозитами фибриноида как вокруг ворсинок, так и в межворсинчастом пространстве, агрегацией терминальных ворсин, истончением синцитиотрофобласта на фоне слабо выраженных компенсаторных реакций.

**Выводы.** Морфофункциональные изменения фетоплацентарного барьера у женщин с перенесенной беременностью могут быть одной из причин перенасивания беременности. Дистрофические процессы амниона, изменение продукции и резорбции амниотической жидкости, отек компактного слоя амниона и вартонова студня пуповины, расслоение стенки артерий пуповины – признак нарушения процессов фетоплацентарного кровоснабжения, что может быть фактором риска негативного влияния на жизнедеятельность плода.

**Ключевые слова:** перенесенная беременность; морфология плаценты.

### MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF PLACENTA DURING POST-TERM PREGNANCY

**The aim of the study** – to investigate the morphofunctional features of placenta of woman in labor during post-term pregnancy.

**Materials and Methods.** A dynamic observation of 15 pregnant women after their hospitalization to discharge after delivery. Women were divided into two groups: the first group – 10 pregnant women with post-term pregnancy after 42 weeks; second group – 5 women with physiological pregnancy. After birth we took amniotic membranes, placenta and umbilical cord. We conducted macroscopic and microscopic examination. After macroscopic examination of placenta we excised pieces of amnion, umbilical cord and placenta. Histological material was fixed in 4 % neutral formalin.

**Results and Discussion.** It is shown, that delivery after post-term pregnancy is characterized by following complications: premature rupture of membranes, abnormal delivery, fetal distress syndrome, trauma of delivery routes, increasing the amount of surgical interventions during delivery. After morphofunctional investigations of placenta we stated, that the post-term pregnancy is

characterized by bigger intensity of pathological changes of placenta, including pathological immaturity and significant increase of small and medium sized villi count, massive deposits of fibrinoid around the villi and in intervillous space; aggregation of terminal villi, thinning of syncytiotrophoblast on the background of low compensatory responses.

**Conclusions.** Morphofunctional changes of placenta in women with post-term pregnancy with changing of the structure of placenta can be one of the causes of pregnancy prolongation. Dystrophic processes of amnion, decreased production and resorption of amniotic fluid, edema of amnion compact layer and Wharton's jelly, separation of umbilical artery walls are the signs of violation of placental blood supply and the risk factors of negative influence on the fetus.

**Key words:** post-term pregnancy; placental morphology.

**ВСТУП.** На сьогодні прийнято вважати (МКХ-10), що переношена вагітність (ПВ) – це вагітність, яка триває 42 повних тижнів і більше (294 дні і більше), рахуючи з першого дня останньої менструації, чи яка триває 40 повних тижнів і більше (280 днів і більше) від зачаття і закінчується запізненими пологами. При ПВ збільшується перинатальна патологія, обумовлена, в першу чергу, розвитком плацентарної недостатності (ПН), яка реалізується для плода гіпоксією.

У сучасній перинатальній медицині при терміні більше 40 тижнів, але менше ніж 40 тижнів і 7 днів (41 тиждень), вагітність вважають доношеною (не переношеною), а пологи своєчасними. Як показує клінічний досвід, подальше збільшення терміну гестації нерідко призводить до експоненціального росту ускладнень у плода. На нашу думку, переношена вагітність є не лише діагнозом, який повинен слугувати своєрідним тривожним сигналом, який передбачає проведення строгого пренатального моніторингу із застосуванням КТГ, УЗД, доплерометрії. Підвищення уваги до вагітних з переносуванням показано, насамперед, із характерними морфофункціональними змінами посліду, які наявні у даного контингенту пацієнток.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – вивчити морфофункціональні особливості плаценти при переношеній вагітності.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Проведено динамічне спостереження за 15-ма вагітними з моменту їх госпіталізації до виписки після пологів. Жінки розподілені на 2 групи: перша група – 10 жінок із переношеною вагітністю 42 тижні; друга група – 5 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Критерії включення до дослідження: одноплідна вагітність, гестаційний вік > 280 днів, відсутність тяжкої екстрагенітальної патології, ПВ в анамнезі.

Усі вагітні були обстежені в повному клініко-лабораторному обсязі. У процесі дослідження проводили загальноклінічні (клініко-анамнестичні, лабораторні), спеціальні (ультразвукове дослідження [УЗД] з доплерометрією, кардіотокографія [КТГ]), морфологічні дослідження плаценти, пуповини та амніотичної оболонки. Усі жінки ознайомлені з метою та методами, від них отримано письмову згоду на включення їх до наукового дослідження.

Після пологів забирали амніотичну оболонку, пуповину та плаценту. Проводили макроскопічне та мікроскопічне дослідження. Після макроскопічного обстеження плаценти вирізали кусочки амніона, пуповини та плаценти (з біля пуповинної, середньої частини та крайової ділянки). Гістологічний матеріал фіксували у 4 % нейтральному формаліні. Зневоднення, ущільнення та заливку у парапласт здійснювали за загальноприйнятою методикою. Гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином, проводили PAS-реакцію (Х. Лупа, 1980).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Згідно з даними проведених нами досліджень у групі жінок

(10) із переношеною вагітністю (42 тижні) першовагітних першонароджуючих було 2 (20 %), повторновагітних першонароджуючих – 6 (60 %) та повторнонароджуючих – 4 (40 %). В однієї з жінок цієї групи були VII пологи. У контрольній групі було 5 жінок із фізіологічним перебігом вагітності та пологів.

Вік обстежених вагітних був у межах 18–36 років. Із них першовагітні першонароджуючі були у віці 18–30 років, повторновагітні, але першонароджуючі – 20–33 роки, а повторновагітні повторнонароджуючі – 23–36 років.

Середній вік жінок із переношеною вагітністю був (27±2) роки. При фізіологічному перебігу вагітності – (25±2) роки. Середній вік менархе в обстежуваних жінок складав 13–15 років. Нерегулярні менструації при переношеній вагітності були у 3 (20 %) обстежених, при доношеній вагітності – в 1 (20 %) із 5 вагітних контрольної групи.

В анамнезі жінок із переношеною вагітністю спостерігались медичні аборти у 8 %, самовільні викидні – у 12 %. Серед екстрагенітальних захворювань дифузний зоб I ступеня відмічений у 20 % випадків.

Захворювання нирок (хронічний пієлонефрит) – у 10 %. Анемія I-II ступеня виявлена в 1 (10 %) із переношеною вагітністю.

Перенесені дитячі інфекції (краснуха, скарлатина, паротит) спостерігались у 4 (40 %) із переношеною вагітністю. Апендектомія в анамнезі відмічена нами в 1 (10 %). Перенесені ГРВІ констатували в одній вагітній (10 %).

Анатомічно вузький таз спостерігався у (10 %) вагітних із переношеною вагітністю (загально рівномірнорозвужений таз). Тазове передлежання плода було в 1 випадку.

Із наведених у таблиці 1 даних видно, що в жінок із переношеною вагітністю досить часто перебіг вагітності ускладнювався загрозою переривання вагітності в ранніх і пізніх термінах, ранніми та пізніми токсикозами, анемією вагітних, що обумовило їх перебування та лікування у пологовому стаціонарі до пологів.

Перебіг пологів при переносуванні вагітності часто супроводжується порушенням скоротливої діяльності матки, передчасним вилиттям навколоплодових вод, дистресом плода та пологовою травмою. Як наслідок – збільшення числа оперативних втручань та перинатальні втрати. Аномалії пологової діяльності при переношеній вагітності у порівнянні з доношеною вагітністю представлені у таблиці 2.

Високий відсоток аномалій родової діяльності при переношеній вагітності, очевидно, пов'язаний із порушенням нейрогуморальної регуляції та морфофункціональними змінами в плаценті.

За даними літературних джерел, гіпоестрогенія, яка є характерною для переношеної вагітності, часто є причиною первинної слабості пологової діяльності [6, 9]. При переношеній вагітності виникнення вторинної слабкості

Таблиця 1. Ускладнення під час вагітності

Ускладнення	Переношена вагітність (10)		Доношена вагітність (5)	
	абс.	%	абс.	%
Загроза викидня	1	10	1	10
Загроза передчасних пологів	2	20	–	–
Ранній токсикоз	2	20	2	20
Гіпертензія вагітних	–	–	–	–
Преєклампсія	1	10	–	–
Анемія	1	10	–	–

Таблиця 2. Аномалії пологової діяльності при переношеній вагітності

Ускладнення	Переношена вагітність (10)		Доношена вагітність (5)	
	абс.	%	абс.	%
Первинна слабкість родової діяльності	3	30	1	20
Вторинна слабкість родової діяльності	3	30	–	–
Дискоординована пологова діяльність	2	20	–	–

пологової діяльності часто спостерігається при перерозтягненій матці і великому плоді, масою 4000,0 г і більше, та пов'язана з тривалістю переношування.

Згідно з даними наших спостережень, передчасний розрив плодових оболонок при переношеній вагітності спостерігали у 20 % роділь, що підвищує ризик виникнення гнійно-септичних ускладнень у післяпологовому періоді.

При тенденції до переношування вагітності передчасний розрив амніона можна пояснити діагностованими у його структурних компонентах морфологічними змінами та наявністю запального процесу (амніоніту).

Загальна тривалість пологів у групі жінок із переношеною вагітністю (n=10) 11 год ± 45 хв. Методи розродження представлені у таблиці 3.

Показаннями до проведення планового кесарського розтину були: ускладнений акушерсько-гінекологічний анамнез (міомектомія в анамнезі), сідничне передлежання плода в поєднанні із двома рубцями на матці після попередніх кесарських розтинів.

Ургентний кесарів розтин було проведено при констатуванні косоного положення плода та відходження навколоплодових вод, аномаліях родової діяльності, що не піддається медикаментозній корекції, клінічно вузькому тазу.

У пологах епізіо- та перинеорафія була проведена у 4 (40 %) роділь із переношеною вагітністю, у контрольній групі жінок із доношеною вагітністю – в 1 (20 %).

Розриви шийки матки I і II ступенів при переношеній вагітності були у 4 (4 %) обстежених, що можна пояснити незрілістю шийки матки. При доношеній вагітності не спостерігались травми родових шляхів.

У післяпологовому періоді ускладнень в обстежуваних групах вагітних не спостерігалось.

Отже, перебіг пологів при переношеній вагітності характеризується такими ускладненнями, як: передчасне

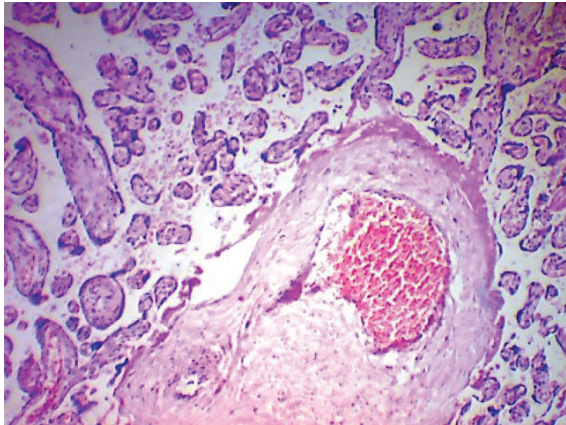
вилиття навколоплодових вод, аномалії пологової діяльності, дистрес плода, травми родових шляхів, збільшення оперативних втручань у пологах, що обумовлює підготовку родових шляхів та своєчасного розв'язання пологів. Із всіх відомих ознак, які виявляються при переношеній вагітності, не існує таких, які характерні лише для переношеної вагітності, оскільки виявлені ознаки можуть мати місце і при іншій акушерській патології. За даними вітчизняних дослідників, фетальний дистрес після 41-го тижня гестації спостерігається у 33 % випадків, що зумовлене порушенням матково-плацентарно-плодового кровообігу. У 26 % жінок визначається плацентарна дисфункція [2, 3]. Морфофункціональні дослідження плаценти показали, що при фізіологічному перебігу вагітності макро- і мікроскопічні особливості плаценти відповідали терміну гестації. Після термінових родів у плаценті спостерігаються слабовиражені патологічні ознаки, такі, як незначні депозити фібриноїду у міжворсинчастому просторі, локальні ділянки псевдоінфарктів і конгломерати термінальних ворсинок, синцитіальні вузлики на поверхні ворсинок, кальцифікати, які компенсуються ангіоматозом ворсинок, утворенням синцитіокапілярних мембран та активністю синцитіотрофобласта, а також адекватною кількістю спеціалізованих термінальних ворсинок, що забезпечує основні функції плаценти і нормальну життєдіяльність плода.

При макроскопічному обстеженні плаценти жінок із переношеною вагітністю в усіх випадках на материнській поверхні плаценти спостерігалися невеликих розмірів інфаркти та локальні ділянки петрифікації.

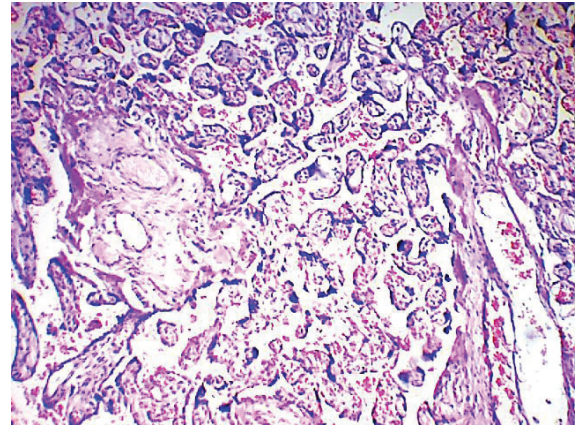
У плаценті жінок із переношеною вагітністю (рис. 1) присутні інтенсивно виражені склеротичні зміни, варто відмітити, що такий факт мав місце не тільки у стовбурових ворсинках, а й у термінальних ворсинках, які були

Таблиця 3. Методи розродження

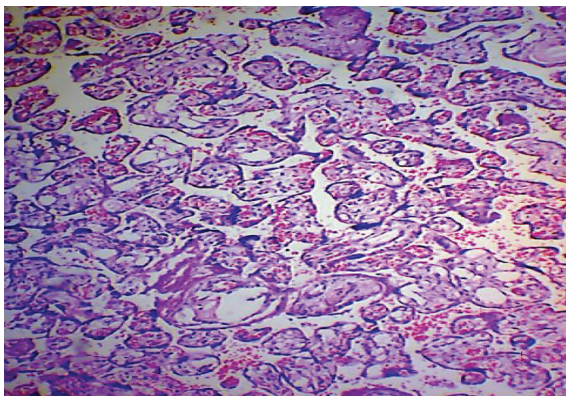
Методи розродження	Переношена вагітність (10)		Доношена вагітність (5)	
	абс.	%	абс.	%
Спонтанні роди	8	80	5	100
Кесарський розтин	2	20	–	–



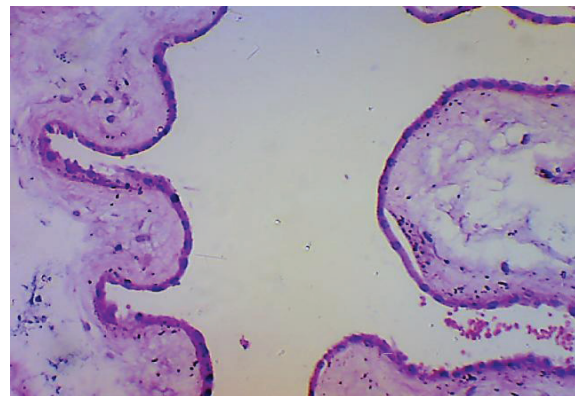
А



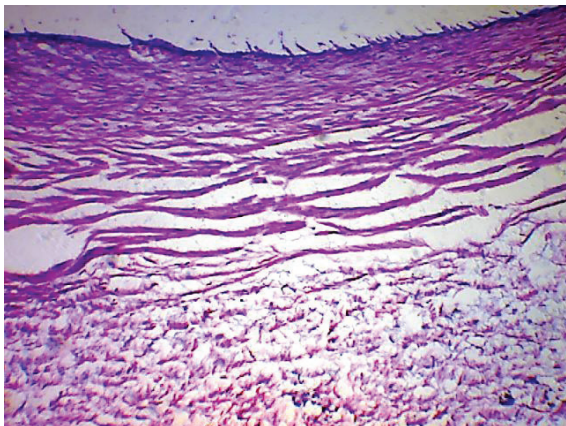
Б



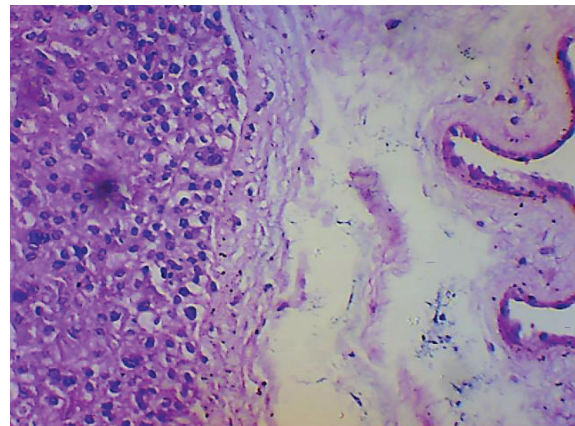
В



Г



Д



Е

Рис. 1. Ділянки фетоплацентарного комплексу породіллі при терміні вагітності 42 тижні. Забарвлення гістологічних препаратів гематоксиліном та еозином. А – фрагмент фетальної частини плаценти, велика кількість дрібних склерозованих ворсинок та стовбура ворсинка з магістральною судиною, заповненою еритроцитарним сладжем. 36.х120. Б – територія ущільнення термінальних ворсинок, запусніння судин стовбурових ворсинок. 36.х120. В – ділянка фетальної частини плаценти з вакуолізованою строною ворсинок. 36.х120. Г – амніотична оболонка. Еритроцити у просвіті амніона, ділянки десквамації епітелію. Зміни деструктивного характеру сполучнотканинної пластинки амніона. 36.х 300. Д – розшарування середньої оболонки артерії пуповини. 36.х300. Е – некротичні зміни в компактному шарі амніона, вакуолізовані клітини цитотрофобласта в губчастому шарі, децидуальні клітини у хоріальній пластинці. 36.х300.

збіднені на кровоносні судини, паралельно, в окремих ділянках плаценти констатували термінальні ворсинки з гіперплазією та кровонаповненням гемокапілярів. Спостерігалися також ворсинки із розрихленою строною, які

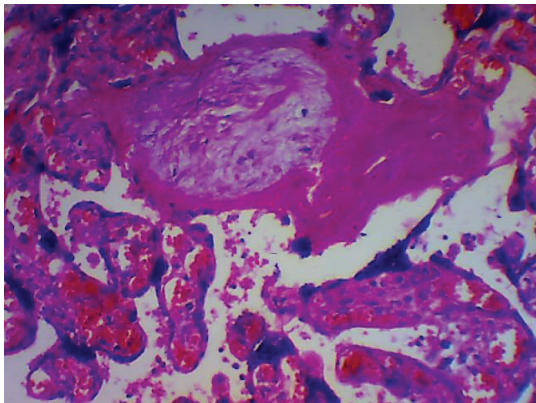
були подібні до таких на ранніх етапах вагітності (незрілі ворсинки). Одночасно констатували також відсутність синцитіотрофобласта та набряк строми в окремих ділянках, що свідчить про виражені дистрофічні зміни.



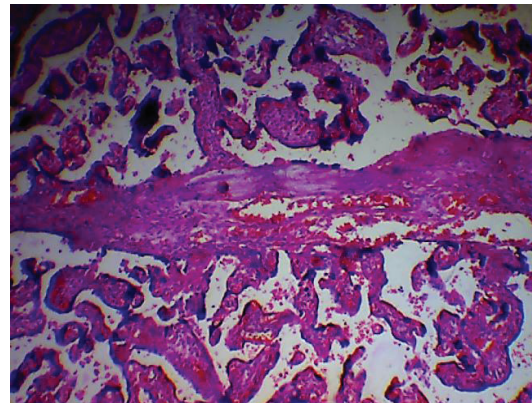
У просвітах окремих судин стовбурових ворсинок були присутні еритроцитарні складжі (рис. 1, А). У плаценті породіль з терміном вагітності 42 тижні також відмітили масивні депозити фібриноїду навколо стовбурових ворсинок і у міжворсинчастому просторі (рис. 2, А, В, Д). Окремі судини таких ворсинок з ознаками облітерації (рис. 2, Г), у міжворсинчастому просторі помітні еритроцитарні складжі та численна кількість термінальних ворсинок різної

форми (рис. 2, Г–Е). Нерівномірне відкладання PAS-позитивного матеріалу задекларували у компонентах плацентарного бар'єра стовбурових ворсинок хоріона (рис. 4, А, Б).

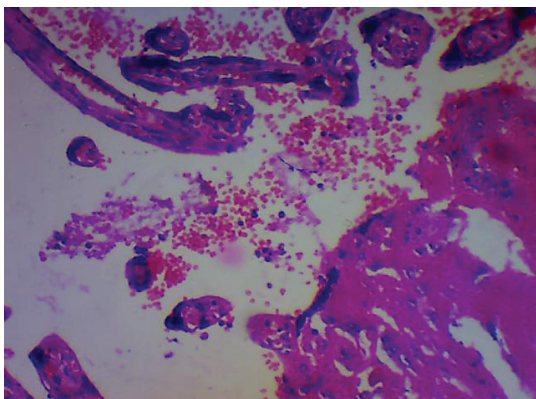
З позиції наукових досліджень [1, 5, 7, 8–11], варіабельність хаотично склерозованих ворсин та передчасне дозрівання ворсин на тлі ділянок незрілих ворсинок веде до розвитку плацентарної недостатності. У таких пла-



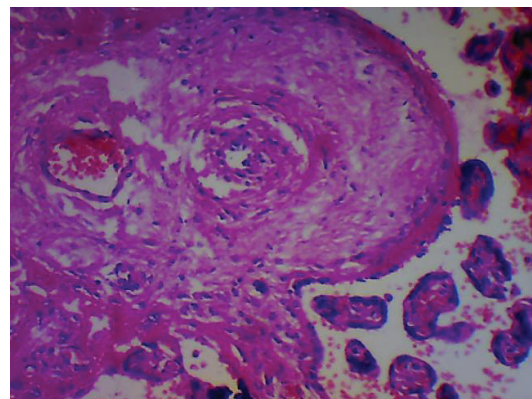
А



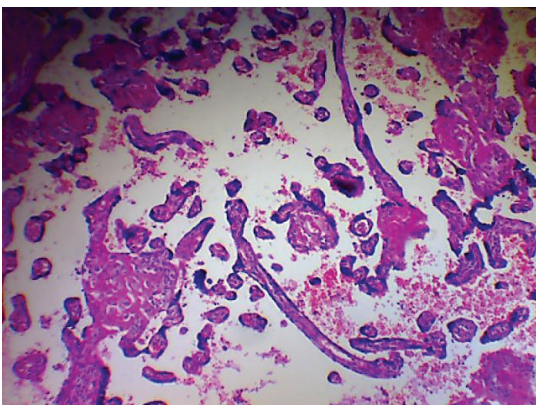
Б



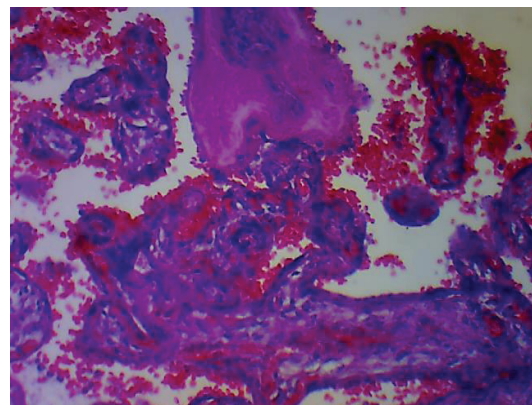
В



Г



Д



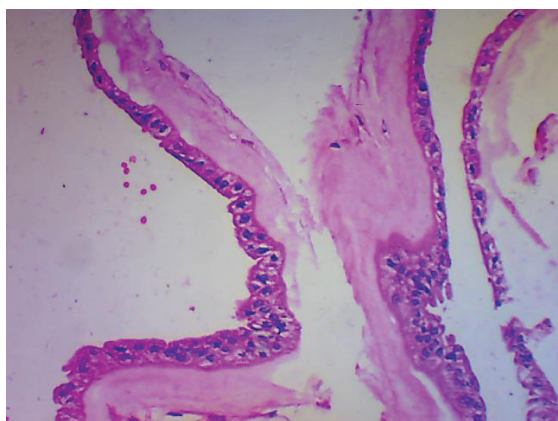
Е

Рис. 2. Ділянки плаценти породіллі при терміні вагітності 42 тижні. Забарвлення гематоксином та еозином. 36x150. А – масивні депозити фібриноїду навколо стовбурових ворсин та склероз строми, стаз крові у судинах термінальних ворсинок та синцитіальні вузлики на поверхні термінальних ворсинок. Б – Г – депозити фібриноїду навколо ворсин та у міжворсинчастому просторі (В). Облітерація просвіту окремих судин стовбурових ворсин, набряк строми ворсинок навколо судин. Д – депозити фібриноїду і зміни форми термінальних ворсинок. 36.х60. Е – складжі еритроцитів у міжворсинчастому просторі. 36. х150.

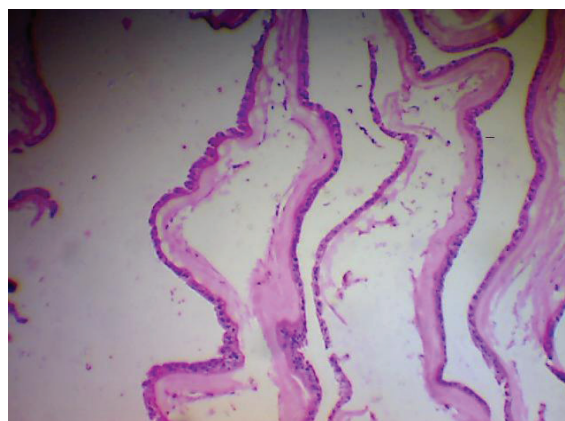
центах діагностується фібриноідний некроз хоріальної пластинки та близько локалізованих ворсин, тромбоз міжворсинчастого простору. Відкладання міжворсинчастого фібриноїду, згідно з А. П. Миловановим та співавт., 2011 р. [4], є результатом імунологічної реакції, яка сприяє відторгненню плодово-плацентарного комплексу. За даними М. В. Федорової, 2013 р. [5], наявність фібриноїду в інтервільозному просторі свідчать також про порушення згортання плацентарної крові. В амніотичній оболонці при переносі вагітності спостерігалися ділянки відшарування амніотичного епітелію (рис. 1, Г), мукоїдне на-

бухання компактного шару, складки амніотичної оболонки в окремих випадках досить глибокі (рис. 1, Г) скупчення клітин цитотрофобласта з вакуолізованою цитоплазмою (рис. 1, Е). При терміні вагітності 42 тижні в окремих випадках спостерігається проліферація епітелію амніона і набряк строми, локальне відшарування епітелію амніона, облітерація просвіту судин пуповини (рис. 3).

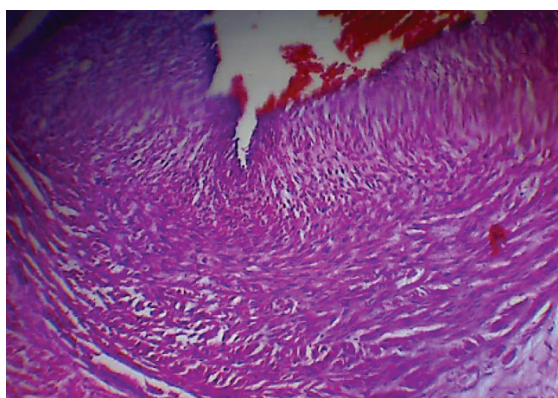
У пуповині видно мукоїдне набухання строми (вартонових драглів), особливо набухання строми навколо судин, розшарування стінки судин та просочування її форменими елементами крові (рис. 3). В окремих випад-



А

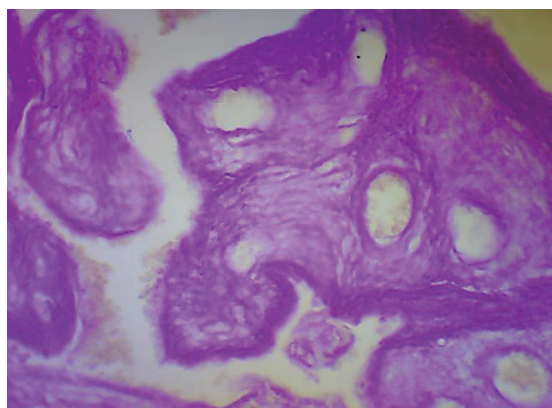


Б

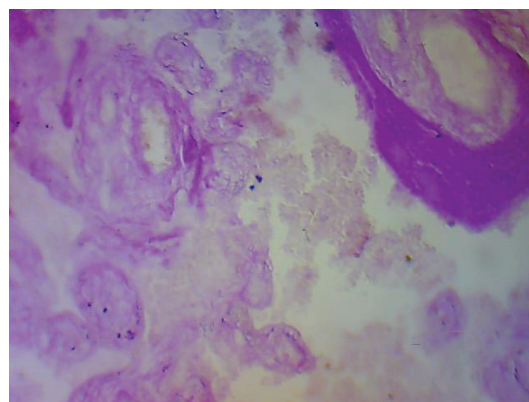


В

Рис. 3. Амніон і пуповина породіллі при терміні вагітності 42 тижні. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення: А – х300; Б – х150; В – х300. А, Б – проліферація епітелію амніона і набряк строми, локальне відшарування епітелію амніона. В – облітерація просвіту судин пуповини.



А



Б

Рис. 4. Фрагменти плаценти при терміні вагітності 42 тижні. PAS-реакція. А – нерівномірне відкладання PAS-позитивного матеріалу у синцитіотрофобласті стовбурових та термінальних ворсинок хоріона та у складі фібриноїду (Б). Зб. х300.

ках еритроцитарні складжі у просвітах артерій пуповини. Відшарування амніотичного епітелію свідчить про дистрофічні процеси аніона, зменшення продукції амніотичної рідини, а мукоїдне набухання строми амніона та вартоних драглів, розшарування стінки артерій пуповини – ознака порушення процесів плодово-плацентарного кровопостачання і як наслідок порушення життєдіяльності плода при перенесеній вагітності.

**ВИСНОВКИ.** Перебіг пологів при перенесеній вагітності характеризується такими ускладненнями, як: передчасне вилиття навколоплодових вод, аномалії пологової діяльності, дистрес плода, травми родових шляхів, збільшення оперативних втручань у пологах, що обумовлює підготовку родових шляхів та своєчасного розв'язання пологів.

Після термінових родів у плаценті спостерігаються слабо виражені патологічні ознаки, такі, як: незначні депозити фібриноїду у міжворсинчастому просторі, локальні ділянки псевдоінфарктів і конгломерати термінальних ворсинок, синцитіальні вузлики на поверхні ворсинок, кальцифікати, які компенсуються ангіоматозом ворсинок, утворенням синцитіокапілярних мембран та активністю синцитіотрофобласта, а також адекватною кількістю спеціалізованих термінальних ворсинок, що забезпечує

основні функції плаценти і нормальну життєдіяльність плода.

Переношена вагітність характеризується більш вираженими патологічними змінами плаценти, у тому числі патологічною незрілістю і значною перевагою дрібних та проміжних ворсинок різної форми, масивними депозитами фібриноїду як навколо ворсинок, так і у міжворсинчастому просторі та агрегацією термінальних ворсин, витонченням синцитіотрофобласта на тлі слабо виражених компенсаторних реакцій.

Морфофункціональні зміни у плаценті жінок з перенесеною вагітністю із зміною структури плацентарного бар'єра є ознакою плацентарної недостатності та можуть бути однією з причин переносування вагітності. Дистрофічні процеси амніона, порушення продукції та резорбції амніотичної рідини, набряк компактного шару амніона та вартоних драглів пуповини, розшарування стінки артерій пуповини – ознака порушення процесів плодово-плацентарного кровопостачання і як фактор ризику негативного впливу на життєдіяльність плода.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** У перспективі планується більш детальне вивчення патогенетичних чинників та морфології плаценти у жінок з перенесеною вагітністю з використанням методів імуногістохімії.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Маєвський О. Є. Інволютивно-дегенеративні зміни після фізіологічного старіння плаценти та фетоплацентарній недостатності / О. Є. Маєвський // *Biomedical biosocial anthropology*. – 2014. – № 23. – С. 254–257.

2. Маркін Л. Б. Диференційований підхід до ведення вагітності після 41-го тижня / Л. Б. Маркін, С. Р. Смуток // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2011. – № 2. – С. 5–9.

3. Маркін Л. Б. Клініко-морфологічні аспекти пролонгованої та перенесеної вагітності / Л. Б. Маркін, Л. М. Яценко // *Актуальні питання педіатрії акушерства та гінекології*. – 2016. – № 1. – С. 93–96.

4. Милованов А. П. Кореляційні зв'язи морфологічних і функціональних показателів плаценти і новорожденного при нормальній доношеній, пролонгированній і истинно перенесеної вагітності / А. П. Милованов, М. В. Федорова // *Архив патологии*. – 2011. – № 3. – С. 50–53.

5. Федорова М. В. Патоморфологічні розлики послідов при пролонгированній і перенесеної вагітності : дисс... канд. мед. наук : 14.00.15 / Федорова Марина Владимировна. – М., 2013. – 103 с.

6. Чернуха Е. А. Перенесенная и пролонгированная беременность / Е. А. Чернуха. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2007. – 207 с.

7. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / В. Е. Радзинский, А. П. Милованов, И. М. Ордянец [и др.]. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – 393 с.

8. Amniotic fluid volume at 41 weeks and infant outcome / H. Lam, W. S. Leung, C. P. Lee, T. T. Lao // *J. Reprod. Med.* – 2006. – Vol. 51 (6). – P. 484–488.

9. Benirschke K. Pathology of the human placenta / K. Benirschke, G. J. Burton, R. N. Baergen. – Heidelberg : Springer, 2012. – 941p.

10. Guttmacher A. E. The human placenta project: placental structure, development, and function in real time / A. E. Guttmacher, Y. T. Maddox, C. Y. Spong // *Placenta*. – 2014. – Vol. 35. – P. 303–304.

11. Histomorphological and morphometrical changes of placental terminal villi of normotensive and preeclamptic mothers / K. D. Sankar, P. S. Bhanu, K. Ramalingam [et al.] // *Anat. Cell Biol.* – 2013. – Vol. 46 (4). – P. 285–290.

#### REFERENCES

1. Maievskiy, O.Ye. (2014). Involyutivno-deheneratyvni zminy poslidu pry fiziologichnomu starinni platsenty ta fetoplatcentarnii nedostatnosti [Involutive and degenerative changes of afterbirth during physiological aging of placenta and fetoplacental insufficiency]. *Biomedical Biosocial Anthropology*, 23, 254-257 [in Ukrainian].

2. Markin, L.B., & Smutok, S.R. (2011). Dyferentsiiovanyi pidkhid do vedennia vahitnosti pislia 41-ho tyzhnia [Differentiated approach to the management of pregnancy after 41 weeks]. *Meditsynskiy aspekti zdorovya zhenshchiny – Medical Aspects of Women's Health*, 2, 5-9 [in Ukrainian].

3. Markin, L.B., & Yashchenko, A.M. (2016). Kliniko-morfologichni aspekty prolonoivovanoi ta perenoshe noi vahitnosti [Clinical and morphological aspects of prolonged and post-term pregnancy]. *Aktualni pytannia peditrii, akusherstva i hinekolohii – Current Issues of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 1, 93-96 [in Ukrainian].

4. Milovanov, A.P., & Fedorova, M.V. (2011). Korelyatsionnyye svyazi morfologicheskikh i funktsionalnykh pokazateley platsenty i novorozhdionnogo pri normalnoy donoshennoy, prolonoivovannoy i istinno perenoshe noi beremennosti [Correlation between the morphological and functional parameters of

the placenta and newborn at normal term, prolonged and truly postponed pregnancy]. *Arkhiv patologii – Pathology Archive*, 3, 50-53 [in Russian].

5. Fedorova, M.V. (2013). *Patofiziologicheskiye razlichiya posledov pri prolongirovannoy i perenoshenoy beremennosti [Pathomorphological differences of the afterbirths during prolonged and post-term pregnancy]. Extended abstract of candidate's thesis. Moscow [in Russian].*

6. Chernukha, E.A. (2007). *Perenoshenaya i prolongirovannaya beremennost [Post-term and prolonged pregnancy]. Moscow: HEOTAR-Media [in Russian].*

7. Radzynskiy, V. E., Milovanov, A.P., & Ordiyants, I.M. (2004). *Ekstraembrionalnyye i okoloplodnye struktury pri normalnoy i osloznonnoy beremennosti [Extraembryonic and amniotic*

*structures in a normal and complicated pregnancy]. Moscow: Meditsynskoye informatsyonnoye agentstvo [in Russian].*

8. Lam, H., Leung, W.S., Lee, C.P., & Lao, T.T. (2006). Amniotic fluid volume at 41 weeks and infant outcome. *J. Reprod. Med.*, 51, (6), 484-488.

9. Benirschke, K., Burton, G.J., & Baergen R.N. (2012). *Heidelberg Pathology of the Human Placenta. Springer.*

10. Guttmacher, A.E., Maddox, Y.T., & Spong, C.Y. (2014). The Human Placenta Project: placental structure, development, and function in real time. *Placenta*, 35, 303-304.

11. Sankar, K.D., Bhanu, P.S., Ramalingam, K., Kiran, S., & Ramakrishna, B.A. (2013). Histomorphological and morphometrical changes of placental terminal villi of normotensive and preeclamptic mothers. *Anat. Cell Biol.*, 46, (4), 285-290.

Отримано 24.03.17

УДК 618.36-02:618.393  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.2.7865

©І. М. Нікітіна

Сумський державний університет, Суми

## ОСОБЛИВОСТІ БІОЦЕНОЗУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ВАГІНАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІУ ПРИ МІСЦЕВОМУ ЛІКУВАННІ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВАГІНІТУ

**Мета дослідження** – оцінити клінічну та мікробіологічну ефективність і безпечність застосування препарату «Кломезол» у лікуванні неспецифічного вагініту.

**Матеріали та методи.** Для вирішення поставленого завдання проведено обстеження і лікування 60 жінок репродуктивного віку з діагнозом аеробного вагініту. Проведено оцінку клінічної та мікробіологічної ефективності терапії у пацієнток з аеробним вагінітом. Вивчено терміни зникнення об'єктивних і суб'єктивних симптомів запального процесу, особливості функціональної активності епітелію піхви, вплив препарату на стан нормальної мікрофлори піхви. Дослідження проведено відповідно до міжнародних нормативів і правил GCP.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У результаті проведеного дослідження було встановлено, що комбінований препарат «Кломезол» у вигляді вагінальних свічок є ефективним по відношенню до умовно-патогенних мікроорганізмів – збудників аеробного вагініту і є препаратом вибору для лікування бактеріального вагінозу та аеробного вагініту. Кломезол не здійснює імуносупресивного впливу на епітелій піхви, завдяки цьому відновлення функціональної активності епітелію після лікування кломезолом відбувається швидше, ніж після лікування тержинамом. Відмічено покращення якості життя пацієнток після лікування.

**Висновки.** Відмічена висока ефективність комбінованого препарату «Кломезол» по відношенню до широкого спектра мікрофлори, доведена висока терапевтична активність та безпечність у використанні у пацієнток з аеробними вагінітами. Кломезол добре переноситься та не викликає резистентності мікрофлори. Препарат може використовуватись у II і III триместрах вагітності.

**Ключові слова:** аеробний вагініт; бактеріальний вагіноз; кломезол; лікування; багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження.

### ОСОБЕННОСТИ БИОЦЕНОЗА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ВАГИНАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПРИ МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВАГИНИТА

**Цель исследования** – оценить клиническую и микробиологическую эффективность и безопасность применения препарата «Кломезол» в лечении аеробного вагинита.

**Материалы и методы.** Для решения поставленной задачи проведено обследование и лечение 60 женщин репродуктивного возраста с диагнозом аеробного вагинита. Проведена оценка клинической и микробиологической эффективности терапии у пациенток с аеробным вагинитом. Изучены сроки исчезновения объективных и субъективных симптомов воспалительного процесса, особенности функциональной активности эпителия влагалища, влияние препарата на состояние нормальной микрофлоры влагалища. Исследование проведено в соответствии с международными нормативами и правилами GCP.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В результате проведенного исследования было установлено, что комбинированный препарат «Кломезол» в виде вагинальных свечей является эффективным по отношению к условно-патогенным микроорганизмам – возбудителям аеробного вагинита и является препаратом выбора для лечения бактеріального вагінозу и аеробного вагініту. Кломезол не осуществляет иммуносупрессивного воздействия на эпителий влагалища, благодаря этому восстановление функциональной активности эпителия после лечения кломезолом происходит быстрее, чем после лечения тержинамом. Отмечено улучшение качества жизни пациенток после лечения.

**Выводы.** Отмечена высокая эффективность комбинированного препарата «Кломезол» по отношению к широкому спектру микрофлоры, доказана высокая терапевтическая активность и безопасность в использовании у пациенток с аеробными вагинитами. Кломезол хорошо переносится и не вызывает резистентности микрофлоры. Препарат может использоваться во II и III триместрах беременности.

**Ключевые слова:** аеробный вагинит; бактериальный вагиноз; кломезол; лечение; многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование.

### PECULIARITIES OF BIOCENOSIS AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF VAGINAL EPITHELIUM IN LOCAL TREATMENT OF NONSPECIFIC VAGINITIS

**The aim of the study** – to evaluate the clinical and microbiological effect and safety of the drug Clomezol in the treatment of aerobic vaginitis.

**Materials and Methods.** To solve this problem, 60 women of reproductive age were diagnosed and treated with aerobic vaginitis. The clinical and microbiological effect of therapy in patients with aerobic vaginitis was evaluated. The time of disappearance of objective and subjective symptoms of the inflammatory process, features of the functional activity of the vaginal epithelium, the effect of the drug on the state of the normal microflora of the vagina were studied. The study was conducted in accordance with international regulations and GCP rules.

**Results and Discussion.** As a result of the study, it was found that the combined drug Clomezol in the form of vaginal suppositories is effective against opportunistic microorganisms – causative agents of aerobic vaginitis and is the drug of choice for

the treatment of bacterial vaginosis and aerobic vaginitis. Clomezol does not perform immunosuppressive effects on the vaginal epithelium, due to this, the restoration of functional epithelium after treatment with Clomizol occurs faster than after treatment with Tergynan. Improved quality of life of patients after treatment of nonspecific vaginosis was noted.

**Conclusions.** High efficacy of the combined Clomezol drug against a wide spectrum of microflora was noted, high therapeutic activity and safety in use in patients with aerobic vaginitis was demonstrated. Clomezol is well tolerated and does not cause microflora resistance. The drug can be used in the II and III trimesters of pregnancy.

**Key words:** aerobic vaginitis; bacterial vaginosis; Clomezol; treatment; multicenter randomised controllable research.

**ВСТУП.** Вагінальна екосистема характеризується поліморфною ендогенною мікрофлорою, якісний і кількісний склад якої є надзвичайно нестабільною величиною і залежить від впливу ендогенних та екзогенних факторів. Будь-яка зміна вагінальної екосистеми – принциповий фактор ризику для розвитку найбільш поширених інфекцій нижнього відділу статевого тракту: бактеріального вагінозу (БВ), кандидозного, протозойного та неспецифічного вагінітів. Вагініти є інфекційними захворюваннями піхви, найбільш часто зустрічаються в структурі гінекологічної патології. Етіологічними агентами вагінітів можуть виступати як патогенні, так і умовно-патогенні мікроорганізми [1]. При цьому серед клінічних форм вагінітів (вувльвовагінітів) найбільше значення мають такі захворювання: бактеріальний вагіноз (30–50 %), кандидозний вагініт (30–45 %) і трихомонадний вагініт (10–20 %, у країнах, що розвиваються, – до 40 %). Досить часто зустрічаються змішані інфекційні захворювання піхви (10–30 %) [2]. Бактеріальний вагіноз – це не що інше, як дисбактеріоз вагінального біотопу. При бактеріальному вагінозі відбувається повне або часткове заміщення лактобацил (менше 10 в 4 ступені КУО / мл) анаеробними бактеріями і *Gardnerella vaginalis*. Для БВ характерна масивна (більше 10 в 9 ступені КУО / мл) полімікробна забрудненість вагінального біотопу (*Mobilincus* spp., *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp.). Встановлення діагнозу бактеріального вагінозу ґрунтується на наявності характерних вагінальних виділень (рідкі, гомогенні, білі) з неприємним «рибним» запахом і підтвердженні даними кольпоскопічного дослідження. Часто бактеріальний вагіноз перебігає безсимптомно (24–25 %) [3]. Бактеріальний вагіноз є клінічним синдромом, який може виникнути при різних захворюваннях, у т. ч. і при кандидозі і трихомоніазі. У свою чергу, бактеріальна умовно-патогенна флора завдяки високій ферментативній і літичній активності створює умови для проникнення грибів у тканини. Бактеріальний вагіноз не відноситься до дійсних захворювань, що передаються статевим шляхом. Кандидозний вувльвовагініт викликається дріжджоподібними грибами роду *Candida albicans*. Клінічне значення мають і інші види грибів: *C. glabrata* (5–10 %), *C. tropicalis* (3–5 %), *C. parapsilosis* (3–5 %), *C. krusei* (1–3 %). В останні роки зросла поширеність *C. glabrata*, для якої характерні розвиток хронічних рецидивуючих форм, стійкість до лікування і найбільш часте виявлення у хворих, які страждають від цукрового діабету. Кандидозний вувльвовагініт не належить до захворювань, що передаються статевим шляхом. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* є умовно-патогенними мікроорганізмами і можуть бути присутніми в піхві у здорових жінок (10–20 %) в концентрації, що не перевищує 10 в 4 ступені КУО / мл (при домінуванні в складі мікробних асоціацій лактобацил), що розцінюється як кандиданосійство. Виділяють гострий

(до двох місяців) і хронічний вувльвовагініт (більше двох місяців). Для кандидозного вувльвовагініту характерні такі клінічні ознаки: свербіж, еритема, патологічні виділення білого кольору, сирнисті за характером, дизурія, набряк вульви і слизової піхви. Клінічні прояви посилюються в передменструальний період і після статевого акту. При мікроскопічному дослідженні виділень піхви визначають гриби роду *Candida* у вигляді бластоспор і ниток міцелію, а також мікрофлору, характерну для нормального вагінального біотопу. При бактеріологічному дослідженні при істинному кандидозному вувльвовагініті визначають високий титр грибів роду *Candida* (більше 10 в 4 ступені КУО / мл) і лактобацил (більше 10 в 6 ступені КУО / мл) при відсутності діагностично значимих титрів будь-яких інших умовно-патогенних мікроорганізмів. Часто зустрічається поєднання вагінального кандидозу і бактеріального вагінозу, при якому дріжджоподібні гриби беруть участь у полімікробних асоціаціях як збудники захворювання. Гриби роду *Candida* виявляють на тлі масивної кількості (понад 10 в 4 ступені КУО / мл) облигатно-анаеробних бактерій і гарднерел при різкому зниженні або відсутності лактобацил. Трихомонадний вагініт – вагініт, викликаний патогенними мікроорганізмами *Trichomonas vaginalis*, відноситься до захворювань, що передаються статевим шляхом. Для нього характерні запалення вульви і піхви, рясні пінисті виділення жовто-зеленого кольору з неприємним запахом, свербіж, печіння, дизурія, диспареунія. Вираженість клінічних ознак різна: від безсимптомного носійства (40 %) до яскраво виражених проявів захворювання. При трихомонадному вагініті в мазках виявляють трихомонади (70 %), велику кількість лейкоцитів. При вагінітах змішаної етіології найчастіше специфічні клінічні ознаки відсутні, не завжди вони чітко виражені при моноетіологічних вагінітах. Тому з метою ідентифікації збудника і призначення адекватної терапії діагноз вагінальної інфекції повинен базуватися на результатах лабораторного дослідження, а у всіх випадках гнійного вагініту неясної етіології показано бактеріологічне дослідження. Діагностичні критерії і варіанти терапії для цих патологічних станів абсолютно різні і затверджені науковим товариством, в той час як інші патологічні стани вагінальної екосистеми потребують подальшого вивчення.

У 2001 році G. G. Donders у співавторстві запропонували термін «аеробний вагініт», щоб ідентифікувати новий, не класифікований патологічний стан, який не є ні специфічним вагінітом, ні бактеріальним вагінозом. Такого висновку вчені дійшли на основі бактеріологічних та імунологічних досліджень, а також особливостей клінічної симптоматики [3, 4]. Аеробний вагініт (АВ) – це інфекційно-запальне захворювання піхви і вульви, зумовлене дією виключно аеробних умовно-патогенних мікроорганізмів, що відрізняється від бактеріального вагінозу. На мікробіо-

логічному рівні АВ не супроводжується ростом анаеробної мікрофлори, тоді як значною мірою спостерігається збільшення частоти виділення грампозитивних коків: *Streptococcus agalactiae* (особливо стрептококи групи В), *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. і грамнегативних мікроорганізмів роду *Enterobacteriaceae*, особливо *Escherichia coli*. Усі ці мікроорганізми мають кишкове походження і колонізують піхву, призводячи до зміни мікробіоценозу. На відміну від БВ, для аеробного вагініту характерна гіперемія слизової оболонки піхви, жовтого кольору виділення, свербіж та прояви диспареунії [3].

При лабораторному обстеженні спостерігається помірний дефіцит лактобактерій, наявність лейкоцитів (гранулоцитів) у піхових виділеннях (10 і більше лейкоцитів на одну епітеліальну клітину), парабазальні епітеліальні клітини. Концентрація молочної кислоти знижена, як при бактеріальному вагінозі, проте, на відміну від нього, не виробляється сукцинат. Крім цього, виявляється негативний амінотест. При аеробному вагініті має місце виражена імунна відповідь, що полягає у високих концентраціях інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-1 $\beta$ , чого ніколи не спостерігається при БВ. Встановлено, що аеробний вагініт може стати більш вагомим фактором ризику, ніж БВ, у відношенні акушерських ускладнень, таких, як хоріоамніоніт, передчасний розрив плодових оболонок, передчасні пологи [5].

Можна передбачити, що від аеробного вагініту страждає майже кожна п'ята-шоста гінекологічна пацієнтка, оскільки це захворювання найбільш поширена інфекція у жінок репродуктивного віку і є не чим інакшим, як неспецифічний вагініт, описаний Гарднером і Дюком ще у 1953 році. Після БВ, вульвовагінального кандидозу і трихомонозу АВ займає місце у структурі всіх інфекційно-запальних захворювань нижнього відділу жіночих статевих органів [4].

У розвитку вагінітів мікробний фактор має таке ж важливе значення, як обставини, що змінюють його імунологічні властивості. До факторів ризику відносять порушення обміну речовин, загальні інфекційні захворювання, хронічні стресові стани, токсичну дію деяких лікарських препаратів (антибіотики, цитостатики, антациди, глюкокортикоїди), різноманітні екстрагенітальні захворювання, аліментарний фактор, високу сексуальну активність.

Серед вагінітів все частіше виявляються полімікробні процеси (так звані мікст-інфекції), при яких етіологічним фактором є асоціація різних мікроорганізмів з характерними лише їй біологічними властивостями. Самі по собі вагініти не мають прямої загрози життю і здоров'ю пацієнтки, проте їх ускладнення і наслідки можуть значно нашкодити пацієнтам. У зв'язку з цим раціональне і ефективне лікування запальних захворювань жіночих статевих органів складають непросте і надзвичайно актуальне завдання.

Терапія вагінітів спрямована на елімінацію патогенних мікроорганізмів і відновлення біоценозу піхви, що передбачає при цьому виключення негативного впливу на організм антимікробних засобів. Локальний шлях введення лікарських засобів дозволяє знизити фармакологічне навантаження на організм жінки. Його перевагою є простота і зручність застосування, відсутність абсолютних протипоказань (окрім індивідуальної непереносимості компонентів препарату). Відповідно, для лікування вагінітів

найбільш раціональним є місцеве застосування препаратів з широким спектром антимікробної дії, що найбільш повноцінно деконтамінують слизову оболонку. Окрім того, під час лікування вагініту необхідно забезпечити виключення провокуючих чинників, до яких відносять: антибіотикотерапію, застосування кортикостероїдів, тривалу внутрішньоматкову контрацепцію, гігієнічні фактори, сексуальну активність тощо. Необхідно враховувати, що ендокринні, гематологічні та онкологічні захворювання сприяють зниженню імунореактивності організму в цілому і місцевих факторів захисту, що також провокує розвиток вагінітів. При неадекватному лікуванні виникають рецидиви захворювань, що здійснює негативний вплив на репродуктивне здоров'я жінок і сприяє розвитку гінекологічних (запальних захворювань органів малого таза) і акушерських ускладнень (хоріоамніоніт, передчасні пологи та ін.). Наявність в арсеналі препаратів, що являють собою комбіновані проти-мікробні засоби, дозволяє клініцистам забезпечити ранній початок терапії даної групи пацієнтів – при необхідності після первинного огляду (до лабораторного підтвердження діагнозу). Тому застосування комплексних препаратів, ефективних при основних видах вагінальних інфекцій (бактеріальний вагіноз, трихомонадний і кандидозний та аеробний вагініти), є найбільш раціональним для успішного лікування. Фармацевтична компанія FARMAPRIM, Республіка Молдова, розробила лікарський засіб «Кломезол» у формі вагінальних супозиторіїв, добре відомий у країнах СНД, на сьогодні препарат зареєстрований і в Україні і застосовується для місцевої комбінованої терапії вагінітів різної етіології.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – оцінити клінічну та мікробіологічну ефективність і безпечність застосування препарату «Кломезол» у лікуванні неспецифічного вагініту, а також провести порівняльну оцінку ефективності та оцінити ступінь безпечності застосування препаратів «Кломезол» і «Тержинан» у лікуванні вагінітів.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Наукове дослідження проводилось на базі Сумського обласного клінічного перинатального центру протягом 2016–2017 років. Для вирішення поставлених завдань було проведено обстеження і лікування 60 жінок репродуктивного віку (18–45 років) із встановленим діагнозом неспецифічного вагініту. Дослідження проведено відповідно до міжнародних нормативів і правил GCP. Пацієнтки, що відповідали чітко визначеним критеріям, були включені у дослідження після письмової згоди. Фактичне лікування, що призначали хворим, визначали шляхом чіткої послідовності на основі випадкової вибірки. Всі пацієнтки були розділені на 2 групи залежно від препарату, що призначався: 1-ша група (n=30) – клomezол; 2-га група (n=30) – тержинан. Групова характеристика пацієнток подана в таблиці 1.

Групи були стратифіковані між собою на початковому етапі дослідження (під час першого візиту) за клінічними проявами захворювання, такими, як: характер виділень, запах, свербіж, біль, печіння, гіперемія слизової оболонки, ознаки диспареунії, а також за результатами лабораторних (мікроскопічних, кольпоцитологічних, біохімічних) методів дослідження, що дозволило порівнювати групи між собою. Статистично достовірна різниця відмічена лише по віку обстежуваних пацієнток ( $p=0,01$ ), що не мало принципового значення і не впливало на результати дослідження.

Таблиця 1. Загальна характеристика обстежуваних хворих

Ознака	Досліджувана група, $\chi^2 \pm \sigma$		p	Критерій
	I (n=30)	II (n=30)		
Вік, років	24,4±4,7	29,2±7,9	0,01	Манна – Уїтні
Вага, кг	62,8±5,2	62,6±5,8	0,8	
Зріст, см	161,5±19,9	161,6±20,2	0,9	
Менархе, років	12,1±1,2	12,5±0,7	0,07	
Паритет	1,4±1,2	1,4±2,1	0,2	
Пологи	0,4±0,7	0,6±0,9	0,2	
Аборти	1,0±0,9	0,7±1,3	0,03	

Критеріями включення у дослідження були: вік жінок від 18 до 45 років, наявність діагнозу «аеробний (неспецифічний) вагініт». Критеріями виключення були: наявність вагітності та лактації, гострі чи хронічні запальні (у стадії загострення) захворювання малого таза, супутні інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) – сифіліс, гонорея, хламідіоз, трихомоноз, гострокінцеві кондиломи, генітальний герпес, підвищена чутливість до компонентів препарату.

Пацієнтки, котрі були включені у дослідження, підлягали ретельному медичному обстеженню за 2–3 дні перед початком лікування.

Препарати «Кломезол» і «Тержинан» призначали відповідно до інструкції по медичному застосуванню препарату. Кломезол призначали по 1 супозиторію на ніч та вранці протягом 7 днів. При рецидивуючих вагінітах курс лікування кломезолом продовжували до 14 днів два рази на добу. Тержинан застосовували по 1 вагінальній таблетці 1 раз на добу протягом 10 днів.

У процесі лікування і після його закінчення через 2–3 дні (другий візит) для оцінки ефективності та безпечності проведеної терапії вивчали клінічні симптоми неспецифічного вагініту: гіперемію, набряк, болісність, наявність чи відсутність патологічних виділень; а також проводили рН-метрію вмісту піхви, амінотест і відбір проб вагінального ексудату для проведення мікроскопічних та культуральних досліджень. Бактеріологічні дослідження проводили у профільних мікробіологічних лабораторіях з використанням стандартних культуральних методів дослідження. Посіви для бактеріологічної оцінки отримували не пізніше ніж за 3 дні до початку лікування. Матеріалом для дослідження вважався вагінальний вміст із заднього склепіння. Повторне обстеження проводили після закінчення лікування. Оцінку стану функціональної активності епітелію піхви проводили за даними кольпоцитологічного дослідження та ШИК-реакції.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програми «Startistica 6,0». Використовували непараметричні методи. Розраховували середні, відносні величини. Для порівняння величин використовували критерії  $\chi^2$ , двобічний точний Фішера, Манна – Уїтні.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Всі хворі до початку лікування скаржились на рясні виділення, причому у 2 (6,66 %) жінок II групи ці виділення мали сироподібний характер, решта 28 (93,3 %) пацієнток мали пінисті виділення. У I групі 3 (10 %) пацієнтки скаржились на сироподібні виділення, решта 27 (90 %) пацієнток відмічали наявність виділень пінистого характеру. В процесі лікування відмічена позитивна динаміка і кількість виділень

у пацієнток обох груп зменшувалась і до третього візиту у 30 (100 %) пацієнток I і 28 (93,3 %) жінок II групи виділення були незначними і мали слизовий характер.

При вивченні функціональної активності вагінального епітелію відмічено, що до початку лікування у 5 (16,6 %) хворих у I групі і у 9 (30 %) жінок II групи спостерігалась слабка, у 15 (50 %) у I і у 21 (70 %) у II групі дуже слабка ШИК-реакція. У 10 (33,3 %) хворих I групи встановлена негативна ШИК-реакція. У II групі пацієнток із негативною реакцією не було. Різниця між групами статистично достовірна (табл. 2).

При кольпоцитологічному дослідженні у 15 (50 %) хворих I групі і у 19 (63,3 %) хворих II групи виявлений КПІ, що відповідав фазі менструального циклу. У I групі в 1 (3,3 %) хворої і у 2 (6,6 %) хворих II групи виявлений еозинофільний індекс (ЕІ), у 3 (10,0 %) хворих I групі і у 5 (16,6 %) II групи виявлений індекс складчастості (Іскл.), в 11 (36,6 %) у I групі виявлений індекс скупченості (ІСкуп.). У 4 (13,3 %) у II групі виявлений індекс поверхневих клітин (ІПК). Дані показники є статистично достовірними, що опосередковано відображає гестагенний вплив на епітелій піхви. Ці дані свідчать про більш достовірно зниження вихідної функціональної активності вагінального епітелію у жінок I групі порівняно з II групою.

Під час другого візиту після лікування при забарвленні люголем у 16 (53,4 %) хворих I групі і у 17 (56,6 %) у II групі спостерігається інтенсивна ШИК-реакція, у 14 (46,6 %) у I групі і у 13 (43,3 %) у II групі спостерігалась помірною ШИК-реакція. Слабкої і негативної ШИК-реакції в обох групах не було виявлено. Різниця між обома групами статистично недостовірна (табл. 3).

Результати дослідження свідчать про покращення функціональної активності вагінального епітелію в результаті лікування жінок обох груп за рахунок пригнічення запальної реакції вагінального епітелію під впливом на умовно-патогенну мікрофлору. Проте при кольпоцитологічному дослідженні виявлено, що у 12 (40,0 %) хворих I групі і у 9 (30,0 %) жінок II групи виявлений КПІ, що відповідає фазі менструального циклу. В 1 (3,3 %) хворих I групі і у 9 (30,0 %) хворих II групі виявлена статистична різниця по ЕІ ( $p=0,01$ ), що опосередковано свідчить про більшу естрогенну насиченість, тобто більшу концентрацію глікогену у клітинах вагінального епітелію та кращу їх функціональну активність у жінок I групі. В 11 (36,6 %) хворих I групі і у 7 (23,3 %) у II групі виявлений Іскл., у 6 (20 %) у I групі і у 5 (16,6 %) у II групі виявлений індекс поверхневих клітин.

Вже через місяць після закінчення лікування відмічалась ШИК-позитивна реакція, що свідчила про високу функціональну активність вагінального епітелію, і відмі-



Таблиця 2. Стан функціональної активності вагінального епітелію до початку лікування

Ознака	Досліджувана група				p	Критерій
	I (n=30)		II (n=30)			
	абс. число	%	абс. число	%		
<b>ШИК-реакція</b>						
Інтенсивна	0	0,0	0	0,0	0,002	χ <sup>2</sup>
Помірна	0	0,0	0	0,0		
Слабка	5	16,6	9	30,0		
Дуже слабка	15	50,0	21	70,0		
Негативна	10	33,3	0	0,0		
<b>Кольпоцитологія</b>						
КПІ	15	50,0	19	63,3	0,6	Фішер
ЕІ	1	3,3	2	6,6	1,0	
ІСкл.	3	10,0	5	16,6	0,7	
ІСкуп.	11	36,6	0	0,0	0,0001	
ІПК	0	0,0	4	13,3	0,1	

КПІ – каріопікнотичний індекс; ЕІ – еозинофільний індекс; ІСкл. – індекс складчастості; ІСкуп. – індекс скупченості; ІПК – індекс поверхневих клітин.

Таблиця 3. Стан функціональної активності вагінального епітелію в процесі лікування

Ознака	Досліджувана група				p	Критерій
	I (n=30)		II (n=30)			
	абс. число	%	абс. число	%		
<b>ШИК-реакція</b>						
Інтенсивна	16	53,4	17	56,6	1,0	Фішер
Помірна	14	46,6	13	43,3		
Слабка	0	0,0	0	0,0		
Дуже слабка	0	0,0	0	0,0		
Негативна	0	0,0	0	0,0		
<b>Кольпоцитологія</b>						
КПІ	12	40,0	9	30,0	0,5	Фішер
ЕІ	1	3,3	9	30,0	0,01	
ІСкл.	11	36,6	7	23,3	0,3	
ІСкуп.	0	0,0	0	0,0	1,0	
ІПК	6	20,0	5	16,6	1,0	

КПІ – каріопікнотичний індекс; ЕІ – еозинофільний індекс; ІСкл. – індекс складчастості; ІСкуп. – індекс скупченості; ІПК – індекс поверхневих клітин.

чена у всіх жінок I групи та у 26 (86,6 %) у II групі, тут же в 1 (3,3 %) констатована помірна ШИК-реакція, у 2 (6,6 %) – слабка ШИК-реакція і в однієї хворої – негативна, що пояснюється тенденцією повільнішого відновлення функціональної активності вагінального епітелію у групі жінок, котрі отримували тержинан у зв'язку з імуносупресивною дією преднізолону на слизову піхви.

При кольпоцитологічному дослідженні у 3 (10,0 %) хворих I групи і у 5 (16,6 %) жінок II групи КПІ відповідав фазі менструального циклу, у 11 (36,6 %) у I групі виявлений ЕІ, у 4 (13,3 %) хворих II групи виявлений ІСкл., у 16 (53,3 %) хворих I групи виявлений ІСкл., у 21 (70,0 %) в II групі виявлений ІПК. Різниця між групами достовірна, що підтверджує меншу негативну дію на функціональну активність ендометрію клomezолу порівняно з тержинаном.

Після закінчення лікування через 1 місяць проведена оцінка ефективності лікування, відмінний ефект спостерігався у 23 (76,7 %) хворих, у 6 (19,9 %) жінок відмічений

хороший ефект і в однієї пацієнтки (3,4 %) – задовільний ефект. У II групі у 19 (63,4 %) хворих спостерігався відмінний ефект, хороший результат відмічений у 8 (26,6 %) хворих, у 2 (6,6 %) хворих спостерігався задовільний ефект і в однієї пацієнтки (3,4 %) лікування було не ефективним у зв'язку з виявленням при культуральних дослідженнях грибів роду *Candida* у значній кількості за відсутності клінічної симптоматики.

Окрім об'єктивного обстеження і суб'єктивної оцінки симптомів, проводили оцінку якості життя, в цілому відмічене покращення якості життя пацієнток обох груп у процесі лікування.

Небажаних результатів та побічних ефектів у процесі лікування пацієнток обох груп не виявлено. Результати терапії неспецифічного вагініту клomezолом і тержинаном показали високу ефективність та безпечність обох препаратів. Достовірна різниця в динаміці відновлення лактофлори і функціональної активності вагінального

епітелію свідчить про більш виражений імуносупресивний ефект тержинану на слизову оболонку і мікробіоценоз піхви. Отримані результати дозволяють рекомендувати клomezол для лікування неспецифічного та змішаного вагінітів і запальних захворювань піхви.

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, за результатами проведеного дослідження можна зробити такі висновки:

1. Кломезол є ефективним і безпечним препаратом у відношенні умовно-патогенних мікроорганізмів, збудників неспецифічних вагінітів, анаеробних кольпітів та вагінального кандидозу.

2. Кломезол є препаратом вибору при лікуванні неспецифічних вагінітів, не здійснює імуносупресивного впливу на вагінальний епітелій, завдяки чому відновлення функціональної активності вагінального епітелію після лікування клomezолом проходить швидше, ніж після лікування тержинаном.

3. Після лікування відмічено покращення якості життя у пацієнок обох груп.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ** полягають у поглибленні вивчення проблеми застосування клomezолу у пацієнок з вагінальними інфекційно-запальними процесами змішаного генезу.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Серов В. Н. Особенности инфекции в акушерстве, гинекологии и перинатологии / В. Н. Серов // Рус. мед. журн. – 2006. – Т. 14, № 1. – С. 2–5.

2. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз / Е. Ф. Кира. – СПб. : ООО «НеваЛюкс», 2001. – 364 с.

3. Aerobic vaginitis is an entity with abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis / G. G. Donders, A. Vereecken, E. Bosmans [et al.] // *Int. J. STD AIDS*. – 2001. – Vol. 12, Suppl 2. – P. 68.

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

5. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy or why metronidasole is not a good option in pregnancy / G. G. Donders, C. Van Calsteren, G. Bellen [et al.] // *6th European Conference ESIDOG / Abstract Book*. – 2008. Plen II–2.

### REFERENCES

1. Serov, V.N. (2006). Osobennosti infektsii v akusherstve, ginekologii i perinatologii [Features of infection in obstetrics, gynecology and perinatology]. *Rus. med zhurn.* – *Russian Medical Journal*, 14(1), 2-5 [in Russian].

2. Kira, E.F. (2001). Bakterialnyy vaginoz [Bacterial vaginosis]. Neva Luks [in Russian].

3. Donders, G.G., Vereecken A., & Bosmans E. (2001). Aerobic vaginitis is an entity with abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis. *Int. J. STD AIDS*, 12(2), 68.

4. Donders, G.G., Vereecken, A., & Bosmans, E. (2002). Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG*, 109(1), 34-43.

5. Donders, G.G., Van Calsteren, C., & Bellen, G. (2008). Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy or why metronidasole is not a good option in pregnancy. *6th European Conference ESIDOG / Abstract Book. Plen II–2*.

Отримано 06.03.17

УДК 618.19-006.03/04-074/-076.5  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.2.8036

©Л. В. Нітефор

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені  
І. Я. Горбачевського МОЗ України»

## КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОГІСТОХІМІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ САРКОМ ТА ФІЛОЇДНИХ ПУХЛИН ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

**Мета дослідження** – вивчення імуногістохімічних особливостей сарком та філоїдних пухлин грудної залози.

**Матеріали та методи.** Для ІГХ-дослідження було відібрано 60 парафінових блоків пухлин, у яких гістологічно було верифіковано діагноз саркоми (42) та філоїдної пухлини (18). ІГХ-дослідження проводили з використанням спектра відповідних антитіл, який включав маркери панцитокератинів (клон AE1/AE3); ERG (клон EP111); SOX-10 (клон EP268); TLE1 (клон 1F5); кальдесмону (клон h-CD); міогеніну (Myf-4) (клон F5D); MyoD1 (клон EP212); десміну (клон D33); MDM2 (клон 1B10); CDK4 (клон EP180); CD68 (клон PG-M1); CD34 (клон QBEnd 10); CD31 (клон JC70A); бета-катеніну (клон beta-Catenin-1); гладеньком'язового актину альфа (клон 1A4); актину (клон HNF35); епітеліального мембранного антигену (EMA, MUC1) (клон E29). Також визначали рівень експресії маркера проліферації Ki-67 (клон MIB-1). Дослідження проводили в лабораторії CSD Health Care, м. Київ.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Після проведених імуногістохімічних досліджень виявилось, що із 12 сарком без уточненого гістотипу в 9 випадках були плеоморфні саркоми, у 2-х – міофібробластні саркоми, та одна остеосаркома. Із 27 блоків ангіосарком імуногістохімічно було підтверджено 17 (63,0%), інші 10 (37,0%) виявились карциномами. Фібросаркоми (три гістологічні блоки) були повністю підтверджені імуногістохімічно. Серед 18 гістологічних блоків філоїдних пухлин проміжного типу у двох випадках (11,1%) було встановлено злоякісний варіант ФП.

**Висновки.** Імуногістохімічні дослідження відіграють важливу роль у диференційній діагностиці і визначенні гістотипу СГЗ та встановленні точного діагнозу при ФП. Запропоновано діагностичний алгоритм, що включає необхідні ІГХ-маркери в якості базової панелі для ІГХ-дослідження, як у випадку СГЗ, так і при злоякісних ФП.

**Ключові слова:** саркоми грудної залози; філоїдні пухлини; імуногістохімічна діагностика.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ САРКОМ И ФИЛЛОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Цель исследования** – изучение иммуногистохимических особенностей сарком и филлоидных опухолей грудной железы.

**Материалы и методы.** Для ИГХ-исследования было отобрано 60 парафиновых блоков опухолей, в которых гистологически был верифицирован диагноз саркомы (42) и филлоидной опухоли (18). ИГХ-исследования проводили с использованием спектра соответствующих антител, который включал маркеры панцитокератинов (клон AE1 / AE3), ERG (клон EP111), SOX-10 (клон EP268), TLE1 (клон 1F5), кальдесмона (клон h-CD), миогенина (Myf-4) (клон F5D), MyoD1 (клон EP212), десмина (клон D33), MDM2 (клон 1B10), CDK4 (клон EP180), CD68 (клон PG-M1), CD34 (клон QBEnd 10); CD31 (клон JC70A), бета-катенина (клон beta-Catenin-1); гладкомышечного актина альфа (клон 1A4), актина (клон HNF35), эпителиального мембранного антигена (EMA, MUC1) (клон E29). Также определяли уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67 (клон MIB-1). Исследования проводились в лаборатории CSD Health Care, г. Киев.

**Результаты исследования и их обсуждение.** После проведенных иммуногистохимических исследований оказалось, что из 12 сарком без уточненного гистотипа в 9 случаях оказались плеоморфные саркомы, в 2-х – миофибробластные саркомы, и одна остеосаркома. С 27 блоков ангиосарком иммуногистохимически было подтверждено 17 (63,0%), остальные 10 (37,0%) оказались карциномами. Фибросаркомы (три гистологических блока) были подтверждены иммуногистохимически. Среди 18 гистологических блоков филлоидных опухолей промежуточного типа в двух случаях (11,1%) было установлено злокачественный вариант ФО.

**Выводы.** Иммуногистохимические исследования играют важную роль в дифференциальной диагностике и определении гистотипа СГЖ, а также в установлении точного диагноза при ФО. Предложен диагностический алгоритм, включающий необходимые ИГХ-маркеры в качестве базовой панели для ИГХ-исследования, как в случае СГЖ, так и при злокачественных ФО.

**Ключевые слова:** саркомы грудной железы; филлоидные опухоли; иммуногистохимическая диагностика.

## CLINICAL FEATURES OF THE IMMUNOHISTOCHEMICAL DIAGNOSIS OF BREAST SARCOMAS AND PHYLLODES TUMOURS

**The aim of the study** – to learn the immunohistochemical (IHC) features of breast sarcomas and phyllodes tumours.

**Materials and Methods.** For IHC study we selected 60 paraffin blocks of tumors, which were histologically verified diagnosis of breast sarcoma (42) and phyllodes tumour (18). IHC study was performed using the spectrum of the corresponding antibodies, which included markers of pan-cytokeratin (clone AE1/AE3); ERG (clone EP111); SOX-10 (clone EP268); TLE1 (clone 1F5); caldesmon (clone h-CD); myogenin (Myf-4) (clone F5D); MyoD1 (clone EP212); desmin (clone D33); MDM2 (1B10); CDK4 (clone EP180); CD68 (clone PG-M1); CD34 (clone QBEnd 10); CD31 (clone JC70A); Beta-catenin (clone beta-Catenin-1); SMA (clone 1A4); actin (clone HNF35); EMA, (MUC1) (clone E29). Also, we determined the level of expression of the marker of proliferation Ki-67 (clone MIB-1). The study was performed in the laboratory CSD Health Care, Kyiv.

**Results and Discussion.** After performed immunohistochemical studies it was found that with 12 sarcomas without specified histotype in 9 cases there were pleomorphic sarcomas, 2 myofibroblastic sarcomas, and one osteosarcoma. Among 27 blocks of angiosarcomas, 17 (63.0%) were immunohistochemically confirmed, and the remaining 10 (37.0%) were carcinomas. Fibrosarcoma

(three histological blocks) were confirmed immunohistochemically. Among 18 histological blocks of borderline phyllod tumors, in two cases (11.1 %) a malignant variant of PT was established.

**Conclusions.** Immunohistochemical studies play an important role in the differential diagnosis and determination of the histotype of breast sarcomas and the establishment of an accurate diagnosis of phyllod tumors. A diagnostic algorithm is proposed that includes the necessary IHC markers as the base panel for IHC studies, both in the case of BS and in malignant PT.

**Key words:** breast sarcomas; phyllodes tumors; immunohistochemical diagnosis.

**ВСТУП.** Саркоми грудної залози (СГЗ) – це гетерогенна група пухлин мезенхімального походження, частка яких у структурі злоякісних пухлин грудної залози становить <1 %. [1]. За даними Al-Benna et al. (2010), захворюваність становить 44,8 на 10 млн жінок [2]. СГЗ характеризуються частими рецидивами, ранньою появою віддалених гематогенних метастазів і несприятливим прогнозом. 5-річна виживаність при певних типах сарком коливається від 15 до 76 % [3, 4]. СГЗ можна поділити на дві групи: первинні і ті, що виникли із філоїдних пухлин. Морфологічно філоїдні пухлини (ФП) або філоїдні фіброаденоми – це двокомпонентні пухлини з наявністю як стромального, так і епітеліального компонентів. ФП не перевищують 2 % від усіх фіброаденом молочної залози [5]. Розрізняють три гістологічних варіанти ФП – доброякісні, проміжні та злоякісні [6]. Однак ФП всіх типів мають здатність до саркоматозного переродження, тому їх гістологічна характеристика не є надійним предиктором клінічного перебігу [7]. При цьому частота помилок при цитологічному дослідженні сягає 70 % [8]. При саркомах м'яких тканин частота помилкових гістологічних діагнозів становить більш ніж 40 % [9–12]. Визначення гістотипу пухлин має значення для планування подальшого лікування, особливо таргетної терапії. Проте це не завжди вдається за допомогою патогістологічного дослідження пухлин, що й зумовлює актуальність імуногістохімічних методів для диференційної діагностики СГЗ і ФП.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – вивчення імуногістохімічних особливостей сарком та філоїдних пухлин грудної залози.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Для ІГХ-дослідження було відібрано 60 парафінових блоків пухлин, у яких гістологічно було верифіковано діагнози «саркома» (42) та «філоїдна пухлина» (18).

Серед них 12 сарком без уточнення гістотипу, 27 ангіосарком і 3 фібрোসаркоми. За гістологічними даними, всі 18 філоїдних пухлин були проміжними.

ІГХ-дослідження проводили з використанням спектра антитіл, який включав маркери панцитокератинів (DAKO, клон AE1/AE3); ERG (DAKO, клон EP111); SOX-10 (Cell Marque, клон EP268); TLE1 (Cell Marque, клон 1F5); кальдесмону (високомолекулярного) (DAKO, клон h-CD); міогеніну (Myf-4) (DAKO, клон F5D); MyoD1 (Cell Marque, клон EP212); десміну (DAKO, клон D33); MDM2 (Novocastra, клон 1B10); CDK4 (Cell Marque, клон EP180); CD68 (DAKO, клон PG-M1); CD34 (DAKO, клон QBEnd 10); CD31 (DAKO, клон JC70A); бета-катеніну (DAKO, клон beta-Catenin-1); гладеньком'язового актину альфа (DAKO, клон 1A4); актину (DAKO, клон NHF35); епітеліального мембранного антигену (EMA, MUC1) (DAKO, клон E29).

Визначали також рівень експресії маркера проліферації Ki-67 (клон MIB-1, «DAKO», Данія). Дослідження проводили в лабораторії CSD Health Care, м. Київ.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Після проведених імуногістохімічних досліджень вияви-

лось, що із 12 сарком без уточненого гістотипу в 9 випадках були плеоморфні саркоми, у 2-х – міофібробластні саркоми, та одна остеосаркома. Із 27 блоків ангіосарком імуногістохімічно було підтверджено 17 (63,0 %), інші 10 (37,0 %) виявились карциномами. Фібрোসаркоми (три гістологічні блоки) повністю були підтверджені імуногістохімічно. Серед 18 гістологічних блоків проміжних філоїдних пухлин у 2-х випадках (11,1 %) було встановлено злоякісний варіант ФП.

Для ілюстрації клінічного застосування імуногістохімічної діагностики пухлин молочної залози наводимо два випадки з практики.

**Клінічний випадок 1.** Пацієнтка Л., 57 р., звернулась зі скаргами на наявність пухлини в правій грудній залозі. При УЗД-дослідженні в нижньому правому квадранті правої грудної залози візуалізувався гіпоехогенний новоутвір з нечітким контуром, розмірами 32x30 мм, з ознаками осифікації. При пункційній аспіраційній біопсії з цитологічним дослідженням виявлено філоїдну фіброаденому із проліферацією строми. Після трепан-біопсії пухлини гістологічно встановлено інфільтруючу протокову карциному, G-2. Пацієнтці після двох циклів неоад'ювантної хіміотерапії (ендоксан 1000 мг, 5-фторурацил 1000 мг, доксорубіцин 90 мг) виконано правобічну мастектомію за Мадденом. Висновок патогістологічного дослідження післяопераційного матеріалу: інфільтруюча протокова карцинома, G-2; у видалених лімфовузлах гіперплазія, синусний гістіоцитоз.

Враховуючи розходження цитологічного і патогістологічного діагнозів, було проведено ІГХ-дослідження матеріалу пухлини. За його результатами, клітини пухлини негативні на загальний цитокератин (рис. 1) та TLE1 – це виключає карциному та синовіальну саркому. Також клітини пухлини негативні на CD34 та ERG – це заперечує ангіосаркому. При подальшому ІГХ-дослідженні клітини пухлини позитивні на бета-катенін (рис. 2) та гладеньком'язовий актин альфа (рис. 3), негативні на кальдесмон та SOX-10.

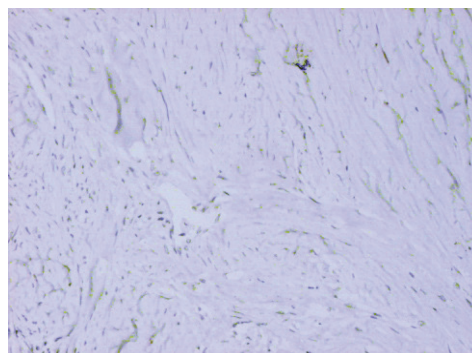


Рис. 1. ІГХ. Цитокератин загальний (DAKO, клон AE1/AE3) – негативна реакція в клітинах пухлини;  $\times 100$ .

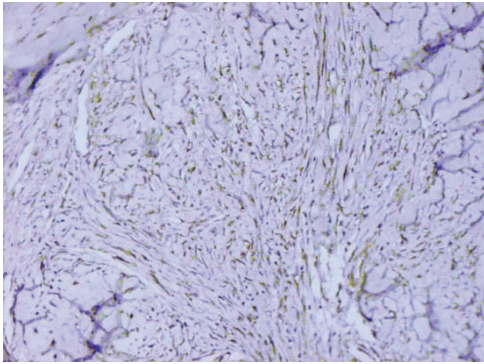


Рис. 2. ІГХ. Бета-катенін (DAKO, клон beta-Catenin-1) – позитивна ядерна реакція в клітинах пухлини;  $\times 100$ .

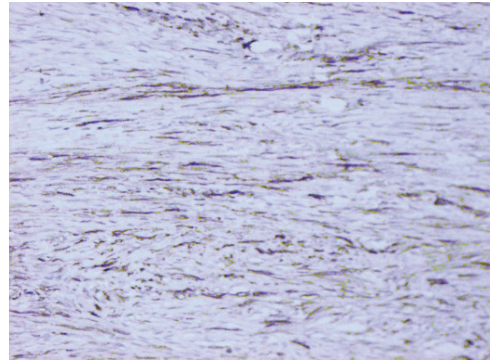


Рис. 3. ІГХ. Гладеньком'язовий актин альфа (SMA) (DAKO, клон 1A4) – позитивна реакція в клітинах пухлини;  $\times 100$ .

За результатом ІГХ-дослідження, отриманий імунотип відповідає міофібробластній саркомі низького ступеня злоякісності. Таким чином було встановлено основний діагноз – «саркома молочної залози» і знято діагноз «рак молочної залози».

*Клінічний випадок 2.* У хворобі Б., 64 р., у лівій молочній залозі пальпувався пухлиноподібний утвір, який займав майже всю залозу (рис. 4). Анамнез захворювання – три роки. Ультразвукове дослідження: верхні квадранти лівій грудної залози виповнював гіпоехогенний утвір розміром 87 $\times$ 64 мм з ознаками жирової та кістозної дегенерації. Периферичні лімфовузли не візуалізувались.

Цитологічне дослідженням клітин пухлини після пункційної біопсії: філоїдна фіброаденома. Виконано трепан-біопсію пухлини, патогістологічно – філоїдна

фіброаденома. Пацієнтці виконано операцію – квадрант-ектомію лівій грудної залози (рис. 5). Субопераційне цитологічне дослідження пухлини – філоїдна фіброаденома з міксоматозом строми. Післяопераційне патогістологічне дослідження – філоїдна фіброаденома проміжного типу.

Враховуючи вік пацієнтки, великі розміри пухлини, анамнез захворювання, було вирішено провести ІГХ-дослідження для уточнення діагнозу. Результат ІГХ-дослідження пухлини: CD34 (DAKO, клон QBEnd 10) – позитивна реакція в клітинах пухлини та в стінках судин (рис. 6); Ki-67 (DAKO, клон MIB-1) – позитивна реакція у 50 % клітин пухлини (рис. 7). Кількість мітозів: 15 на 10 полів зору. Висновок: морфологічна будова та результат ІГХ-дослідження пухлини відповідають злоякісній філоїдній пухлині (злоякісній цистосаркомі).



Рис. 4. Клінічний огляд пацієнтки: пухлина лівій молочної залози.

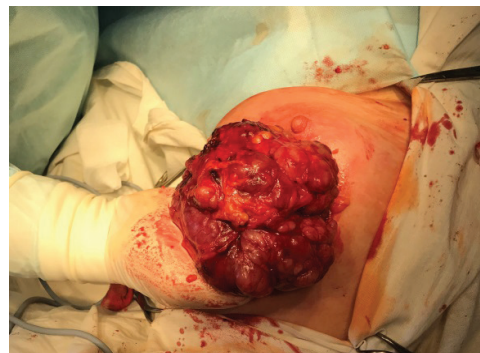


Рис. 5. Макропрепарат пухлини молочної залози.

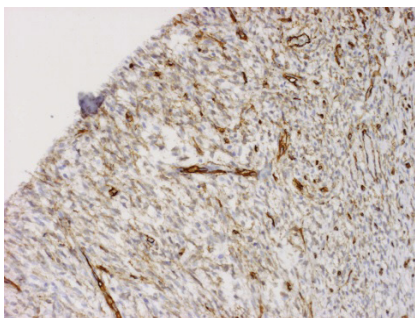


Рис. 6. ІГХ: CD34 (DAKO, клон QBEnd 10) – позитивна реакція в клітинах пухлини та в стінках судин;  $\times 100$ .

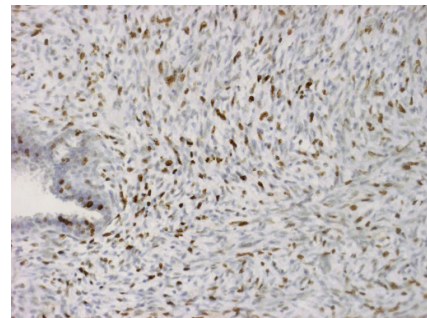


Рис. 7. ІГХ: Ki-67 (DAKO, клон MIB-1) – позитивна реакція у 50 % клітин пухлини;  $\times 100$ .

Таким чином, результати ІГХ-дослідження підтвердили злоякісну природу пухлини, що неможливо було довести звичайними морфологічними методами. Остаточний діагноз: злоякісна філоїдна пухлина (злоякісна цистосаркома) лівої грудної залози. Пацієнтка взята на облік обласного канцер-реєстру під кодом 3288 – цистосаркома філоїдна злоякісна.

Оскільки точна діагностика дозволить правильно вибрати метод лікування, оптимальний обсяг хірургічного втручання і, як наслідок, визначати прогноз захворювання, пропонуємо діагностичний алгоритм при СГЗ і ФП.

Алгоритм диференційного застосування ІГХ-маркерів у випадку підозри на саркому грудної залози. ІГХ: панцитокератин AE1/AE3, CD68/34 (метапластичний рак або саркома) → саркома → S-100, SOX-10 (неврогенна саркома / меланома) → Desmin, Caldesmon, MyoD1, SMA, beta-Catenin, міогенін (міосаркома) → CD 31/34, ERG (ангіосаркома) → MDM2, CDK4 → (ліпосаркома).

Алгоритм ІГХ-дослідження у випадку проміжної філоїдної пухлини ІГХ: панцитокератин AE1/AE3, CD34, CD10, CD117 → Ki-67 → Фосфогістон H<sub>3</sub> → підрахунок мітозів, оцінка клітинної атипії строми.

Неепітеліальні (саркоми) та фіброепітеліальні (філоїдні пухлини або філоїдні фіброаденоми, філоїдні цистосаркоми) пухлини грудної залози виникають у жінок всіх вікових груп, частіше – у жінок 5-ї та 6-ї декади, хоча доброякісні варіанти філоїдних пухлин характерні для більш молодого віку [5, 8, 13, 14]. СГЗ, що виявляють у вагітних жінок, схильні до швидкого росту [15, 16]. На сьогодні описано більше 70 морфологічних типів сарком. Теоретично всі вони можуть розвиватись у тканинах молочних залоз. За даними Lim et al. (2016), найбільш поширеними гістологічними типами сарком грудної залози є ангіосаркома, злоякісна фіброзна гістіоцитома та фібросаркома [1].

Особливе місце належить філоїдним пухлинам, що поділяються на доброякісні, проміжні та злоякісні філоїдні пухлини. Внаслідок своєї двокомпонентної будови ФП мають потенційну здатність до трансформації як в СГЗ, так і в карциному чи карциносаркому. ФП є складними для діагностики утвореннями, що мають непередбачуваний прогноз, схильність до рецидивування та злоякісного переродження. Важливо диференціювати ФП та фіброаденоми, які є найпоширенішим утворенням грудної залози [17], оскільки існують істотні відмінності в лікувальній тактиці щодо цих утворень. У випадку фіброаденоми допустимою є вичікувальна тактика та вишування пухлини, що є абсолютно недопустимим у випадку ФП та СГЗ [18]. Ось чому точна діагностика є важливою при підозрі на неепітеліальні та фіброепітеліальні новоутвори молочних залоз. Клінічно буває важко віддиференціювати саркому від філоїдної пухлини, фіброаденоми або раку молочної залози.

*Тонкоголкові біопсія і цитологічне дослідження* клітин пухлини з фарбуванням за Лейшманом (або Романовським) має низьку діагностичну цінність у випадку СГЗ і не дозволяє диференціювати гістологічні типи ФП [1, 5]. За даними Воронікова і співавт. (2006), дані цитологічного дослідження збігаються з гістологічним діагнозом у 29 % випадків СГЗ та ФП [8].

*Патогістологічне дослідження.* Дуже важливо визначитися не лише із морфологічним типом пухлини, але

й встановити ступінь її диференціації. Оскільки ступінь диференціації та розмір пухлини є найвагомими чинниками, що визначають прогноз [3]. Виставлення діагнозу злоякісної або проміжної форми ФП ґрунтується на визначенні ступеня стромальної проліферації та атипії, інфільтрації країв та мітотичного індексу, який при злоякісних формах ФП становить 10 і більше мітотичних фігур у 10 полях зору [19]. За даними Lurkin et al. (2010), 45 % гістологічно верифікованих діагнозів сарком модифікуються при перегляді іншим патологом [11]. Ducimetie' re et al. (2011), провівши молекулярні дослідження 1287 гістопрепаратів пацієнтам із СМТ, класифікували як саркоми лише 748 випадків (42 % помилкових гістологічних діагнозів) [12]. За даними Ray-Coquard et al. (2012), частота помилкових гістологічних діагнозів у хворих із СМТ – більш ніж 40 % [9]. Причиною цього, на думку авторів, є рідкісність захворювання і відсутність спеціалізованих патологів, що у більш ніж 70 % випадків призводить до неправильної тактики лікування [10]. Somcutian et al. (2015) вказують на 37,5 % діагностичних помилок, головними причинами яких були складнощі в інтерпретації морфології пухлини та неправильна оцінка мітотичного індексу [20]. Ось чому імуногістохімічна діагностика є надзвичайно важливою як для диференційної діагностики СГЗ з іншими немезенхімальними злоякісними, псевдосаркоматозними доброякісними пухлинами, так і для визначення гістотипу СГЗ.

*ІГХ-діагностика.* Базова панель антитіл для діагностики СМТ включає цитокератин та епітеліальний мембранний антиген EMA (для дифдіагностики з метапластичною карциномою та синовіальною саркомою), S100 (для виключення нейросарком, меланоми), Desmin та гладеньком'язовий актин альфа- SMA (для діагностики міосарком та міофібробластичних утворів), CD34 експресується рядом сарком [1]. До антитіл, які в даний час не використовуються, належать vimentin, BCL2, NSE, myoglobin, antichymotripsin, що є неспецифічними. Новішими маркерами, що використовуються для ІГХ-діагностики різних типів сарком, є: myogenin, H-caldesmon, MyoD1 (міосаркоми), MDM2/CDK4 (ліпосаркоми), ERG (ангіосаркоми), TLE1(синовіальна саркома), SOX-10 (нейросаркоми, меланоми), CD163, CD117 (c-kit), HHV8. Важливою є комплексна оцінка маркерів, адже експресія до цитокератину може спостерігатися в тому числі в епітеліоїдній ангіосаркомі, рабдоміосаркомі, лейоміосаркомі, меланомі [14, 21]. Слабкоспецифічними маркерами, що експресуються при багатьох типах сарком, є також CD34, CD99, EMA, S100-протеїн, SMA [21]. До сарком, що мають специфічні маркери, належать рабдоміосаркома, ангіосаркоми, ліпосаркоми, лейоміосаркома, синовіальна саркома. Специфічними для рабдоміосаркоми є myogenin та MyoD1. Для лейоміосаркоми – Desmin, гладеньком'язовий актин альфа- SMA та H-caldesmon. Ангіосаркоми часто імунореактивні до factor VIII-related antigen, Vlex europaeus I lectin, CD 34 та CD31 [1]. Sullivan et al. (2014) вказують на 100 % чутливість ангіосарком до ERG та CD31 і рекомендують їх поєднане визначення для підтвердження діагнозу ангіосаркоми [22]. Однак, за даними Miettinen et al. (2013), 38 % епітеліоїдних сарком (гемангіоендотеліом) теж експресують цей маркер, що може призвести до діагностичних помилок. Тому при його експресії потрібно застосовувати ще ряд ендотеліальних маркерів [23]. Хрящовий компонент в остеосаркомі з

хондріодними елементами зазвичай імунореактивний до епітеліального мембранного антигену (EMA) та S100. Анапластична лімфомакіназа (ALK) – інший протеїн, гіперекспресія якого спостерігається у 50 % випадків фібробластичних пухлин. MDM2/CDK4 є специфічними маркерами ліпосарком. Фібросаркома, остеосаркома, плеоморфні саркоми, фіброміксоїдні саркоми належать до пухлин, що не мають специфічних маркерів. Їх діагноз встановлюється на основі ІГХ виключення інших типів сарком та морфологічної оцінки препарату.

Імуногістохімічна діагностика ФП відбувається шляхом оцінки експресії CD34, CD10, p53, CD117 та Ki-67, які, за даними різних авторів, мають різну діагностичну цінність [21, 22, 24]. Vilela et al. (2014) вказують на достовірну різницю в експресії Ki-67, CD10, CD34 між доброякісними і проміжними та доброякісними і злоякісними ФП. Натомість немає різниці в експресії вказаних маркерів між проміжними і злоякісними ФП. З чого можна зробити висновок, що проміжні ФП потребують такого ж лікування, як і злоякісні [25, 26]. Епітеліальна експресія CD117 спостерігалася, в основному, при фіброаденомах та доброякісних ФП [25]. За даними інших авторів, CD34 у злоякісних ФП експресується слабше, ніж у доброякісних. Noronha et al. (2011) повідомляють про 100 % стромальну експресію CD117 злоякісними ФП. Додаткове значення для диференціальної діагностики злоякісних ФП має позитивна реакція з bcl-2 [24, 27]. Стромальні ділянки філоїдних пухлин зазвичай віментин- та десмін-негативні [28]. За даними Hussin et al. (2013), спостерігається збільшення експресії CD10 у клітинах строми в міру прогресії ФП від доброякісних до злоякісних. Окрім того, стромальна експресія CD10 є новим потужним маркером здатності пухлини до рецидивування [29]. Проліферативна активність, яка оцінюється за експресією маркера Ki-67, не відрізняється в доброякісних ФП та фіброаденомах. Але, за даними Kumar et al. (2017), відмічається достовірне збільшення експресії Ki-67 у стромальних клітинах у міру підвищення їх злоякісності. Автори повідомляють про 100 % чутливість та специфічність маркера Ki-67 для діагностики злоякісних ФП. Індекс Ki-67  $\geq 8$  свідчить про злоякісність ФП, оскільки жодна із досліджених ними злоякісних ФП не мала індексу  $< 8$  [30]. Noronha et al. повідомляють, що

більшість доброякісних ФП демонструють індекс Ki-67  $< 2$  [24]. Фосфогістон H3 може бути додатковим інструментом для підрахунку мітозів у сумнівних випадках, хоча стандартом залишається класичний підрахунок при забарвленні H&E [26].

ІГХ-діагностика допомагає також віддиференціювати ряд доброякісних пухлин мезенхімального походження (міофібробластичні утворення, гістіоцитарні пухлини, пухлини нервових оболонок, рідкісні пухлини – параангіома, ангіоміоліома та ін.). Важко переоцінити роль ІГХ у встановленні точного діагнозу, коли мова йде про недиференційовані та метастатичні пухлини [21].

Таким чином, на основі власних досліджень та наукових публікацій можна стверджувати, що ІГХ-діагностика сарком і філоїдних пухлин грудної залози є необхідним компонентом післяопераційного дослідження і має застосовуватись у випадках підозри на саркому, розходженні між цитологічною та гістологічною діагностикою для встановлення правильного клініко-морфологічного діагнозу.

**ВИСНОВКИ.** Імуногістохімічні дослідження відіграють кардинальну роль у диференційній діагностиці і визначенні гістотипу сарком грудної залози, встановленні морфологічного варіанта філоїдної пухлини.

ІГХ-оцінка взірців пухлини сприяє обґрунтуванню клінічного діагнозу. Визначення імуногістохімічних маркерів є «золотим стандартом» у діагностиці неепітеліальних та фіброепітеліальних пухлин грудних залоз, оскільки уточнений клініко-морфоімуногістохімічний діагноз надає можливість коригувати протипухлинне лікування, здійснювати ефективне диспансерне спостереження, оцінювати прогноз захворювання та здійснювати правильне кодування у канцер-реєстрі.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Подальші дослідження полягатимуть у застосуванні нових діагностичних імуногістохімічних маркерів у поєднанні із визначенням хромосомних транслокацій для встановлення критеріїв призначення таргетних препаратів для лікування неепітеліальних та фіброепітеліальних утворів грудної залози.

**Подяка.** Автор висловлює щирі подяки колективу лабораторії CSD за співпрацю та професійну допомогу при проведенні ІГХ-досліджень.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Sarcoma of the breast: an update on a rare entity / S. Z. Lim, K. W. Ong, B. K. T. Tan [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2016. – Vol. 1. – P. 1–9.
2. Diagnosis and management of primary breast sarcoma / S. Al-Benna, K. Poggemann, H. U. Steinau [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2010. – Vol. 122 (3). – P. 619–626.
3. Zhou S.-A. A rare case of metachronous bilateral angiosarcoma of the breast / S.-A. Zhou, H. Wei, K. Ding // Breast Care (Basel). – 2009. – Vol. 4 (6). – P. 405–407.
4. Halls S. Breast angiosarcoma [Електронний ресурс] / S. Halls // Moose and Doc. Breast Cancer. – 2017. – May 17. – Режим доступу : <http://breast-cancer.ca/angiomas/>.
5. Цитологическая диагностика листовидных опухолей и сарком молочной железы / О. Г. Григорук, В. Н. Богатырев, А. Ф. Лазарев [и др.] // Маммология. – 2005. – № 1. – С. 3–14.
6. Phyllodes tumors of the breast: diagnosis, treatment and prognostic factors related to recurrence / Z.-R. Zhou, C.-C. Wang, Z.-Z. Yang [et al.] // J. Thorac. Dis. – 2016. – Vol. 8 (11). – P. 3361–3368.
7. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment / M. L. Telli, K. C. Horst, A. E. Guardino [et al.] // J. Nat. Compr. Cancer Netw. – 2007. – Vol. 5. – P. 324–330.
8. Воротников И. К. Листовидные опухоли и саркомы молочных желез: клиника, диагностика, лечение / И. К. Воротников, В. Н. Богатырев, Г. П. Корженкова // Маммология. – 2006. – № 1. – С. 29–34.
9. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas / I. Ray-Coquard, P. Thiesse, D. Ranchere-Vince [et al.] // Ann. Oncol. – 2004. – Vol. 15. – P. 307–315.
10. Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within

three European regions / I. Ray-Coquard, M. C. Montesco, J. M. Coindre [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 2442–2449.

11. Epidemiological evaluation of concordance between initial diagnosis and central pathology review in a comprehensive and prospective series of sarcoma patients in the Rhone-Alpes region / A. Lurkin, F. Ducimetiere, D. R. Vince [et al.] // *Bio. Med. Central J.* – 2010. – No 10. – P. 150. Retrieved from <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-10-150> <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-150>.

12. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing / F. Ducimetiere, A. Lurkin, D. Ranche`re-Vince [et al.] // *PLoS ONE.* – 2011. – Vol. 6 (8). – P. 20294. Retrieved from <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0020294> <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020294>.

13. Саркомы молочной железы. Обзор литературы / Д. А. Рябчиков, И. К. Воротников, Н. В. Чхиквадзе [и др.] // *Маммология.* – 2014. – № 2. – С. 12–15.

14. Саркома молочной железы в Беларуси / Ю. Л. Путырский, Л. А. Путырский, Н. А. Козловская [и др.] // *Медицинский журнал.* – 2010. – № 2 (32). – С. 88–91.

15. Malignant phylloides tumor in pregnancy / K. M. Blaker, S. Sahoo, M. R. Schweichler, A. B. Chagpar // *Am. Surg.* – 2010. – Vol. 76 (3). – P. 302–305.

16. Breast sarcoma in a pregnant patient. A case report / V. Pasta, M. I. Amabile, M. Bizzari, M. Monti // *Ann. Ital Chir.* Retrieved from [http://www.annaliitalianidichirurgia.it/PDF/ONLINE/28\\_09\\_2012.pdf](http://www.annaliitalianidichirurgia.it/PDF/ONLINE/28_09_2012.pdf).

17. Phylloides tumour with heterologous sarcomatous differentiation: Case series with literature review / S. Warriar, Y. S. Hwang, K. Gibbings [et al.] // *Int. J. Surg. Case Rep.* – 2015. – Vol. 11. – P. 91–94.

18. Fibroadenoma versus phylloides tumor: distinguishing factors in patients diagnosed with fibroepithelial lesions after a core needle biopsy / C. Wiratkapun, P. Piyapan, P. Lertsithichai, N. Larbcharoensub // *Diagn. Interv. Radiol.* – 2014. – Vol. 20 (1). – P. 27–33.

19. Recurrent malignant phylloides tumor: a rare entity / S. Malik, S. Gupta, S. Singh [et al.] // *J. Cytol. Histol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 387.

20. Somcutian O. Histopathological diagnostic concordance in bone and soft tissue sarcomas between two comprehensive cancer centers from Eastern and Western Europe: a collaborative experience / O. Somcutian, R. Buiga, M. Galatir // *Ann Pathol.* – 2015. – Vol. 35 (1). – P. 32–40.

21. Painter J. T. Useful immunohistochemical markers of tumor differentiation / J. T. Painter, N. P. Clayton, R. A. Herbert // *Toxicologic Pathology.* – 2010. – Vol. 38. – P. 131–141.

22. The utility of ERG, CD31 and CD34 in the cytological diagnosis of angiosarcoma: an analysis of 25 cases / H. C. Sullivan, M. A. Edgar, C. Cohen [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 2015. – Vol. 68. – P. 44–50.

23. ERG expression in epithelioid sarcoma – a diagnostic pitfall / M. Miettinen, Z. F. Wang, M. Sarlomo-Rikala [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2013. – Vol. 37 (10). – P. 1580–1585.

24. CD34, CD117, and Ki-67 expression in phylloides tumor of the breast: an immunohistochemical study of 33 cases / Y. Noronha, A. Raza, B. Hutchins [et al.] // *Int. J. Surg. Pathol.* – 2011. – Vol. 19. – P. 152–158.

25. Utility of Ki-67, CD10, CD34, p53, CD117, and mast cell content in the differential diagnosis of cellular fibroadenomas and in the classification of phylloides tumors of the breast / M. H. Vilela, F. M. de Almeida, G. M. de Paula [et al.] // *Int. J. Surg. Pathol.* – 2014. – Vol. 22 (6). – P. 485–491.

26. Phosphohistone H3 expression correlates with manual mitotic counts and aids in identification of “hot spots” in fibroepithelial tumors of the breast / P. S. Ginter, S. J. Shin, Y. Liu [et al.] // *Human Pathology.* – 2016. – Vol. 49. – P. 90–98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2015.10.012>.

27. Phylloides tumor with myoepithelial phenotype: a case report / M. N. Miranda, S. Zhang, S. Xu [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2016. – Vol. 9 (2). – P. 2435–2442.

28. Шпонька І. С. Основні та додаткові імуногістохімічні критерії у диференціальній діагностиці пухлинних та пухлиноподібних процесів молочної залози / І. С. Шпонька, В. О. Бондарева, Я. В. Антоновська // *Морфологія.* – 2009. – Т. III, № 2. – С. 55–61.

29. Hussin H. The role of CD10 Immunohistochemistry in the grading of phylloides tumor of the breast / H. Hussin, J. Pailoor, P. S. Cheng // *J. Int. Discipl. Histopathol.* – 2013. – Vol. 1. – P. 195–203.

30. Diagnostic and prognostic role of stromal CD 10 and Ki 67 in benign and malignant phylloides tumor of breast / S. Kumar, F. Ahmed, Agarwal [et al.] // *Int. J. Med. Health Sci.* – 2017. – Vol. 6, Is. 2. – P. 85–89.

## REFERENCES

1. Lim, S.Z., Ong, K.W., Tan, B.K., Selvarajan, S., & Tan, P.H. (2016). Sarcoma of the breast: an update on a rare entity. *Journal of Clinical Pathology*, 1, 1-9. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203545>.

2. Al-Benna, S., Poggemann, K., Steinau, H.U., & Steinstrasser, L. (2010). Diagnosis and management of primary breast sarcoma. *Breast Cancer Res. Treat.*, 122 (3), 619-626. DOI: 10.1007/s10549-010-0915-y.

3. Zhou, S-A, Wei, H, & Ding, K. (2009). A rare case of metachronous bilateral angiosarcoma of the breast. *Breast Care (Basel)*, 4, (6), 405-407. <https://doi.org/10.1159/000261506>.

4. Halls S. (2017). Breast angiosarcoma. *Moose and Doc Breast cancer*. Retrieved from: <http://breast-cancer.ca/angiomas/>.

5. Grigoruk, O.G., Bogatyrev, V.N., Lazarev, A.F., Sokolova, V.K., Frolova, T.S., & Bazulina, L.M. (2005). Tsitologicheskaya diagnostika listovidnykh opukholey i sarkom molochnoy zhelezy [Cytological diagnosis of phylloides tumors and breast sarcomas]. *Mammologiya – Mammology*, 1, 23-28 [in Russian].

6. Zhou, Z-R, Wang, C-C, Yang, Z-Z, Yu, X-L, & Guo, X-M. (2016). Phylloides tumors of the breast: diagnosis, treatment and prognostic factors related to recurrence. *J. Thorac. Dis.*, 8, (11), 3361-3368. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.11.03>.

7. Telli, M.L., Horst, K.C., Guardino, A.E., Dirbas, F.M., & Carlson, R.W. (2007). Phylloides tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *J. Nat. Compr. Cancer Netw.*, 5, 324-330. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2007.0027>.

8. Vorotnikov, I.K., Bogatyrev, V.N., & Korzhenkova, G.P. (2006). Listovidnye opukholi i sarkomy molochnykh zhelez: klinika, diagnostika, lechenie [Phylloides tumors and breast sarcomas: clinic, diagnostic and treatment]. *Mammologiya – Mammology*, 1, 29-34 [in Russian].

9. Ray-Coquard, I., Thiesse, P., Ranchere-Vince, D., Chauvin, F., Bobin, J.-Y., & Sunyach, M.-P. (2004). Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. *Ann. Oncol.*, 15, 307-315 DOI: 10.1093/annonc/mdh058.



10. Ray-Coquard, I., Montesco, M.C., Coindre, J.M., Dei Tos, A.P., Lurkin, A., Ranchère-Vince, D. et al. (2012). Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann. Oncol.*, 23 (9), 2442-2449 DOI: 10.1093/annonc/mdr610.
11. Lurkin, A., Ducimetiere, F., Vince, D.R., Decouvelaere, A-V., Cellier, D., Gilly, F.N. et al. (2010). Epidemiological evaluation of concordance between initial diagnosis and central pathology review in a comprehensive and prospective series of sarcoma patients in the Rhone-Alpes region. *BioMed. Central J.*, 10, 150. Retrieved from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-10-150> <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-150>.
12. Ducimetiere, F., Lurkin, A., Vince, D.R., Decouvelaere, A-V., Peoc'h, M., Istier, L. et al. (2011). Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS ONE*, 6 (8). Retrieved from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0020294>. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020294>.
13. Ryabchikov, D.A., Vorotnikov, I.K., Chkhikvadze, N.V., Mironova, E.E., Rodionova, M.V., & Mkrtchyan, V.A. (2014). Sarkomy molochnoy zhelezy. Obzor literatury [Sarcomas of the breast. Review of the literature]. *Mammologiya – Mammology*, 2, 12-15 [in Russian].
14. Putyrskiy, Yu.L., Putyrskiy, L.A., Kozlovskaya, N.A., Ilkevich, A.G., Kiselyov, O.G., & Vasilevskiy, A.V. (2010). Sarkoma molochnoy zhelezy v Belarusi [Breast Sarcoma in Belarus]. *Meditsinskiy zhurnal – Medical Journal*, 2 (32), 88-91 [in Russian].
15. Blaker, K.M., Sahoo, S., Schweichler, M.R., & Chagpar, A.B. (2010). Malignant phylloides tumor in pregnancy. *Am. Surg.*, 76 (3), 302-305. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20349661>.
16. Pasta, V., Amabile, M.I., Bizzari, M., & Monti, M. (2012). Breast sarcoma in a pregnant patient. A case report. *Ann. Ital. Chir.* Retrieved from: [http://www.annaliitalianidichirurgia.it/PDF/ONLINE/28\\_09\\_2012.pdf](http://www.annaliitalianidichirurgia.it/PDF/ONLINE/28_09_2012.pdf).
17. Warrior, S., Hwang, Y.S., Gibbings, K., Carmalt, H., & O'Toole, S. (2015). Phyllodes tumour with heterologous sarcomatous differentiation: Case series with literature review. *Int. J. Surg. Case Rep.*, 11, 91-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.02.009>.
18. Wiratkapun, C., Piyapan, P., Lertsithichai, P., & Larbcharoensub, N. (2014). Fibroadenoma versus phyllodes tumor: distinguishing factors in patients diagnosed with fibroepithelial lesions after a core needle biopsy. *Diagn. Interv. Radiol.*, 20, (1), 27-33. DOI:10.5152/dir.2013.13133 [http://www.dirjournal.org/sayilar/60/buyuk/pdf\\_DIR\\_5801.pdf](http://www.dirjournal.org/sayilar/60/buyuk/pdf_DIR_5801.pdf).
19. Malik, S., Gupta, S., Singh, S., Sharma, J., & Sen, R. (2016). Recurrent malignant phylloides tumor: a rare entity. *J. Cytol. Histol.*, 7, 387. <http://dx.doi.org/10.4172/2157-7099.1000387>.
20. Somcutian, O., Buiga, R., Galatir, M., Tudor Eniu, D., Rachieru, C., Coza, D. et al. (2015). Histopathological diagnostic concordance in bone and soft tissue sarcomas between two comprehensive cancer centers from Eastern and Western Europe: a collaborative experience. *Ann. Pathol.*, 35 (1), 32-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annpat.2014.11.002>.
21. Painter, J.T., Clayton, N.P., & Herbert, R.A. (2010). Useful immunohistochemical markers of tumor differentiation. *Toxicologic Pathology*, 38, 131-141. doi: 10.1177/0192623309356449.
22. Sullivan, H.C., Edgar, M.A., Cohen, C., Kovach, C.K., Kim, K.H., & Reid, M.D. (2015). The utility of ERG, CD31 and CD34 in the cytological diagnosis of angiosarcoma: an analysis of 25 cases. *J. Clin. Pathol.*, 68, 44-50. <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202629>.
23. Miettinen, M., Wang, Z.F., Sarlomo-Rikala, M., Abdullaev, Z., Pack, S.D., & Fetsch, J.F. (2013). ERG Expression In epithelioid sarcoma – a diagnostic pitfall. *Am. J. Surg. Pathol.*, 37 (10), 1580-1585. DOI:10.1097/PAS.0b013e31828de23a.
24. Noronha, Y., Raza, A., Hutchins, B., Chase, D., Garberoglio, C., Chu, P. et al. (2011). CD34, CD117, and Ki-67 expression in phyllodes tumor of the breast: an immunohistochemical study of 33 cases. *Int. J. Surg. Pathol.*, 19, 152-158. doi: 10.1177/1066896910382009.
25. Vilela, M.H., de Almeida, F.M., de Paula, G.M., Ribeiro, N.B., Cirqueira, M.B., Silva, A.L. et al. (2014). Utility of Ki-67, CD10, CD34, p53, CD117, and mast cell content in the differential diagnosis of cellular fibroadenomas and in the classification of phyllodes tumors of the breast. *Int. J. Surg. Pathol.*, 22 (6), 485-491. DOI: 10.1177/1066896914521290.
26. Ginter, P.S., Shin, S.J., Liu, Y., Chen, Z., D'Alfonso, T.M., & Metrics, P.X. (2016). Phosphohistone H3 expression correlates with manual mitotic counts and aids in identification of "hot spots" in fibroepithelial tumors of the breast. *Human Pathology*, 49, 90-98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2015.10.012>.
27. Miranda, M.N., Zhang, S., Xu, S., Ruan, Q., Wang, G., & Duan, Y. (2016). Phyllodes tumor with myoepithelial phenotype: a case report. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 9 (2), 2435-2442. <http://www.ijcep.com/files/ijcep0018950.pdf>.
28. Shponka, I.S., Bondarieva, V.O., & Antonovska, Ya.V. (2009). Osnovni ta dodatkovi imunohistokhimichni kryterii u dyferentsialnii diahnozytsi pukhlynykh ta pukhlynopodibnykh protsesiv molochnoi zalozy [The basic and additional immunohistochemical criteria in differential diagnostics of tumors and tumor-like processes of mammary gland]. *Morfologiya–Morphology, III* (2), 55-61 [in Ukrainian]. [http://www.morphology.dp.ua/\\_pub/MORPHO-2009-03-02/09sispmz.pdf](http://www.morphology.dp.ua/_pub/MORPHO-2009-03-02/09sispmz.pdf).
29. Hussin, H., Pailoor, J., & Cheng, P.S. (2013). The role of CD10 Immunohistochemistry in the grading of phyllodes tumor of the breast. *J. Int. Discipl. Histopathol.*, 1, 195-203. DOI: 10.5455/jihp.20130307011432.
30. Kumar, S., Ahmed, F., Agarwal, A., Sonkar, A., Gupta, S., & Singh, V.K. (2017). Diagnostic and prognostic role of stromal CD 10 and Ki 67 in benign and malignant phylloides tumor of breast. *Int. J. Med. Health Sci.*, 6 (2), 85-89. <http://www.ijmhs.net/journals-aid-381.html>.

Отримано 24.03.17

©О. М. Павловська, К. М. Павловська, Г. Л. Лавриненко, Ж. О. Краснова  
Одеський національний медичний університет

## ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ГЕНІТОУРИНАРНОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМУ В ЖІНОК

**Мета дослідження** – визначення клінічної ефективності комплексної медикаментозної терапії для корекції генітоуринарного менопаузального синдрому в жінок.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 50 жінок віком 49–57 років із менопаузальними генітоуринарними розладами. Пацієнток було розділено на 2 групи. Жінки основної групи отримували комплексну медикаментозну терапію, яка включала естрогенвмісний препарат, фітоуросептик та гомеопатичний препарат з регулюючим ритмологічні процеси в ЦНС ефектом, група порівняння – тільки естрогенвмісний препарат й фітоуросептик. Для визначення виразності генітоуринарних порушень застосовували індекс вагінального здоров'я за критеріями G. Bachmann, шкалу D. Barlow, добовий Pad-тест за стандартами ICS.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При дослідженні індексу вагінального здоров'я у 29 (58 %) пацієнток були зафіксовані ознаки помірної генітоуринарної дисфункції (3 бали), 21 (42 %) – слабкої, середній бал становив  $3,42 \pm 0,50$ . Також перед початком лікування 36 (72 %) пацієнток оцінювали свій стан як «значну рецидивуючу проблему, що впливає на повсякденне життя» (3 бали), 14 (28 %) – як «дискомфорт, який періодично впливає на повсякденне життя» (2 бали), в середньому –  $(2,72 \pm 0,45)$  бала. І стадія нетримання сечі була зафіксована у 47 (94 %) обстежених жінок, II стадія – у 3 (6 %). Після завершення курсу лікування аналіз отриманих фактичних даних дозволив визначити певні відмінності між двома групами пацієнток. Запропонована схема медикаментозної терапії спрямована на корекцію основних патогенетичних ланок формування генітоуринарного менопаузального синдрому, є не довготривалою, проте достатньо ефективною й безпечною для жінок клімактеричного віку.

**Висновок.** Включення в комплексне лікування генітоуринарного менопаузального синдрому препаратів з регулюючим ритмологічні процеси в ЦНС ефектом є патогенетично виправданим та перспективним.

**Ключові слова:** генітоуринарний менопаузальний синдром; генітоуринарна дисфункція; індекс вагінального здоров'я; стресове нетримання сечі.

### ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ ГЕНИТОУРИНАРНОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН

**Цель исследования** – определение клинической эффективности комплексной медикаментозной терапии для коррекции генітоуринарного менопаузального синдрома у женщин.

**Материалы и методы.** Было обследовано 50 женщин в возрасте 49–57 лет с менопаузальными генітоуринарными нарушениями. Пациенток разделили на 2 группы. Женщины основной группы получали комплексную медикаментозную терапию, которая включала эстрогенсодержащий препарат, фитосептик и гомеопатический препарат, регулирующий ритмологические процессы в ЦНС, группа сравнения – только эстрогенсодержащий препарат и фитосептик. Для оценки выраженности генітоуринарных нарушений использовали индекс вагинального здоровья по G. Bachmann, шкалу D. Barlow, суточный Pad-тест по стандартам ICS.

**Результаты исследования и их обсуждение.** При подсчете индекса вагинального здоровья у 29 (58 %) пациенток были диагностированы признаки умеренной генітоуринарной дисфункции (3 балла), у 21 (42 %) – слабой (4 балла), в среднем –  $(3,42 \pm 0,50)$  балла. Также перед началом лечения 36 (72 %) пациенток оценивали свое состояние как «выраженную рецидивирующую проблему, влияющую на повседневную жизнь» (3 балла), 14 (28 %) – как «дискомфорт, периодически влияющий на повседневную жизнь» (2 балла), в среднем –  $(2,72 \pm 0,45)$  балла. I стадия недержания мочи была диагностирована у 47 (94 %) обследованных женщин, II стадия – у 3 (6 %). После завершения курса лечения анализ полученных фактических данных позволил выявить определенные различия между двумя группами пациенток. Предложенная схема медикаментозной терапии направлена на коррекцию основных патогенетических звеньев формирования генітоуринарного менопаузального синдрома, является не долговременной, однако достаточно эффективной и безопасной для женщин климактерического возраста.

**Вывод.** Включение в комплексное лечение генітоуринарного менопаузального синдрома препаратов, регулирующих ритмологические процессы в ЦНС, является патогенетически оправданным и перспективным.

**Ключевые слова:** генітоуринарный менопаузальный синдром; генітоуринарная дисфункция; индекс вагинального здоровья; стрессовое недержание мочи.

### CORRECTION FEATURES OF THE GENITOURINARY SYNDROME OF MENOPAUSE

**The aim of the study** – to determine the clinical efficacy of complex drug therapy to correct the genitourinary syndrome of menopause.

**Materials and Methods.** There were examined 50 women aged 49–57 with menopausal genitourinary disorders. The patients were divided into two groups. The patients of the main group received the estrogen – containing drug, phytoseptic and homeopathic medicine that regulate rhythmic processes in CNS. The patients of the comparison group were administered the estrogen – containing drug and phytoseptic. All patients underwent routine clinical and laboratory examination. The degree of manifestation of the urogenital disorders was assessed by the vaginal health Index by the criteria of G.Bochman, D. Barlow scale, daily Pad-test by the ICS standards.

**Results and Discussion.** In determining the vaginal health Index in 29 (58 %) patients were revealed moderate signs of genitourinary disorders (3 points), 21 (42 %) had weak disorders (4 points), on an average –  $3.42 \pm 0.50$  points. It was established

that before treatment the majority of patients – 36 (72 %) assessed their condition as “significant recurrent problem that affects everyday life” (3 points), 14 (28 %) patients described it as “discomfort, which periodically impact on daily life” (2 points), on an average –  $2.72 \pm 0.45$  points. The stage I of incontinence was observed in 47 (94 %) women examined, the stage II – in 3 (6 %). The proposed scheme of drug therapy aimed at correcting major pathogenetic links of urogenital menopausal syndrome formation is not long-term, but quite effective and safe for women of the menopausal age.

**Conclusions.** Inclusion of drugs in treatment of urogenital menopausal syndrome that regulate rhythmic processes in the pathogenesis of CNS is justified and promising.

**Key words:** genitourinary syndrome of menopause; genitourinary dysfunction; vaginal health index; stress urinary incontinence.

**ВСТУП.** За результатами детальних та систематизованих наукових досліджень, менопаузальні генітоуринарні розлади при об'єктивному обстеженні діагностують у 45–50 % жінок віком 55–60 років та у переважної більшості (90 %) пацієнток похилого й старечого віку [1]. Проте цікавим з практичної точки зору є виявлений науковцями факт, що лише 11 % жінок звертаються до лікаря за допомогою [2]. Цілком ймовірно це обумовлено несприйняттям пацієнтками клімактеричної генітоуринарної дисфункції як серйозної соматичної патології, що з часом має тенденцію тільки посилюватись та погіршувати якість життя загалом, також інтимність й делікатність проблеми може спонукати жінок її замовчувати. В цьому розумінні вищезазначене потребує від лікаря бути більш уважним та послідовним при опитуванні пацієнток клімактеричного віку. Даного часу після узагальнення значного практичного досвіду дослідниками окреслені основні ланки формування генітоуринарного менопаузального синдрому. На думку провідних фахівців, провідним патогенетичним механізмом даної патології є не прогресуючий дефіцит статевих стероїдів, а саме їх різке коливання, що призводить до оксидативного стресу, перманентного дисбалансу між агресією оксидантних чинників і механізмами антиоксидантного захисту, дестабілізації судинної стінки, ушкодження ендотелію, порушення мікроциркуляції та як, наслідок, розвитку дегенеративних процесів у тканинах сечостатевих шляхів [3]. Також вагомим фактором стає й вікова ритмологічна дискоординація функціонального стану гіпоталамо-діенцефальних структур та лімбіко-ретикулярного комплексу головного мозку, що обумовлює широко спектральні порушення, зокрема з боку симпатико-парасимпатичної взаємодії зі стійкою дизадаптацією ендокринно-метаболічних й трофічних процесів, які є основними маркерами адаптогенних патернів в організмі [4].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – визначення клінічної ефективності комплексної медикаментозної терапії для корекції генітоуринарного менопаузального синдрому в жінок.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Було обстежено 50 жінок віком 49–57 років із менопаузальними генітоуринарними розладами.

Пацієнток було розділено на дві групи:

I група (основна) – 25 жінок, яким призначали препарат «Овіпол Клію» по 1 вагінальній свічці щоденно протягом 3 тижнів, потім 2 рази на тиждень протягом 1 місяця й згодом 1 раз на тиждень протягом ще 3 місяців, нефрокеа по 1 таблетці 1 раз на день протягом 1 місяця та краплі «Ігнація-гомакорд» по 10 крапель тричі на день за 30 хвилин до споживання їжі протягом 1 місяця.

II група (порівняння) – 25 жінок, які отримували препарати «Овіпол Клію» та «Нефрокеа» за вищезазначеними схемами.

«Овіпол Клію» (Фармприм, Молдова) – сучасний гормональний препарат для місцевого застосування, який

містить 500 мг естріолу (Е3). Відомо, що метаболічна активність Е3 значно менша порівняно з естрадіолом (Е2), отже, його призначення є пріоритетним та безпечним у жінок клімактеричного віку. Препарат не викликає проліферації ендометрія, менструальноподібні реакції, також при його застосуванні немає необхідності у додатковому призначенні прогестинів.

«Нефрокеа» (Schonen (VAT), Швейцарія) – комплексний засіб рослинного походження, який має антибактеріальний, протизапальний, сечогінний, антиоксидантний та детоксикаційний ефекти.

«Ігнація-гомакорд» (Biologische Heilmittel Heel GmbH, Німеччина) – комплексний гомеопатичний препарат із седативним, антидепресивним, протитривожним ефектом, терапевтична дія якого базується на нормалізації ритмологічних процесів у ЦНС.

Українським важливим компонентом лікування було неухильне виконання жінками таких рекомендацій щодо дієтотерапії, як водне навантаження, особливо вранці (всього не менш 2–2,5 літрів протягом дня), щоденне вживання свіжих овочевих салатів, фруктів, зернових каш, насіння льону та повне виключення з раціону харчування гострої їжі, прянощів, свіжої цибулі, томатів, цитрусових, меду, кофе, міцного чаю, газованих напоїв (лимонад, кола), алкоголю тощо.

**Критерії включення в дослідження:** наявність скарг на періодичний свербіж вульви, сухість піхви, диспареунію, рецидивуючі патологічні виділення з піхви, нетримання сечі при стресових ситуаціях, зокрема при кашлі, чиханні, сміху, фізичному навантаженні, дизурію.

**Критерії виключення з дослідження:** в клінічному дослідженні брали участь лише пацієнтки, які не мали протипоказань до застосування гормонвмісних препаратів.

Усім пацієнткам проводили загальноприйнятє рутинне клініко-лабораторне обстеження. Ступінь виразності генітоуринарної дисфункції визначали за допомогою індексу вагінального здоров'я за G. Bachmann та шкали D. Barlow [1, 5]. Для визначення стадії стресового нетримання сечі використовували добовий Pad-тест за стандартами ICS [6]. Для обчислювання результатів дослідження використовували метод варіаційної статистики та непараметричні методи.

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.**

У ході обстеження було встановлено, що середній вік жінок складав ( $53,4 \pm 2,6$ ) року, скарги на генітоуринарні розлади виникали в середньому через ( $4,5 \pm 0,9$ ) року після припинення менструацій. При визначенні індексу вагінального здоров'я за критеріями G. Bachmann у 29 (58 %) пацієнток були зафіксовані об'єктивні ознаки помірної генітоуринарної дисфункції (3 бали), у 21 (42 %) – слабкої (4 бали), отже, в середньому – ( $3,42 \pm 0,50$ ) бала. Крім того, з метою аналізу виразності клінічних симптомів генітоури-

нарних порушень ми застосовували п'ятибальну шкалу D. Barlow. Встановлено, що перед початком лікування переважна більшість пацієнок – 36 (72 %) оцінювали свій стан як «значну рецидивуючу проблему, що впливає на повсякденне життя» (3 бали), 14 (28 %) – описували як «дискомфорт, який періодично впливає на повсякденне життя» (2 бали), відтак, в середньому – (2,72±0,45) бала. Для визначення стадії стресового нетримання сечі використовували добовий Pad-тест за стандартами ICS. I стадія нетримання сечі була зафіксована у 47 (94 %) обстежених жінок, II стадія – у 3 (6 %).

Після завершення курсу лікування аналіз отриманих фактичних даних дозволив нам проілюструвати певні цікаві спостереження та відмінності. Так, в обох групах простежена однакова позитивна динаміка щодо індексу вагінального здоров'я (табл. 1). У 8 (32 %) пацієнок основної групи не були виявлені ознаки генітоуринарної дисфункції (5 балів), у 16 (64 %) – діагностовано слабкий ступінь дисфункції (4 бали) та лише в 1 (4 %) жінки – помірний (3 бали). В групі порівняння – у 6 (24 %), 17 (68 %), 2 (8 %) відповідно. У підсумку, середній бал індексу вагінального здоров'я після проведеної корекції в основній групі склав (4,28±0,54) бала, в групі порівняння – (4,16±0,55) (p>0,05).

Між тим маємо зазначити, що при визначенні виразності генітоуринарних порушень за шкалою D. Barlow у

динаміці були отримані дещо інші результати (табл. 2).

Як «незначну проблему, що не впливає на повсякденне життя» (1 бал) оцінили після завершення лікування 17 (68 %) жінок основної групи, 8 (32 %) – як «дискомфорт, який періодично впливає на повсякденне життя» (2 бали). Відтак пацієнтки основної групи спостерігали достовірне покращення самопочуття в динаміці (середній бал – (1,32±0,48), p<sub>1</sub><0,05). На противагу, в групі порівняння позитивні зрушення були майже відсутні – на 1 бал своє самопочуття не оцінила жодна жінка, на 2 бали – 13 (52 %), на 3 бали – 12 (48 %), отже, середній бал становив 2,48±0,51, p<sub>1</sub>>0,05.

Схожі результати були отримані при інтерпретації даних добового Pad-тесту після завершення курсу лікування (табл. 3). Лише у 7 (28 %) пацієнок основної групи були зафіксовані ознаки I стадії стресового нетримання сечі, у решти жінок ця патологія була скорегована. Водночас у пацієнок групи порівняння очікуваної значної позитивної динаміки виявлено не було – II стадія нетримання сечі збереглась в 1 (4 %) жінки, I стадія – у 21 (84 %).

**ВИСНОВКИ.** 1. Запропонована схема медикаментозної терапії, яка спрямована на корекцію основних патогенетичних ланок формування генітоуринарного менопаузального синдрому, є не довготривалою, проте достатньо ефективною й безпечною для жінок клімактеричного віку.

Таблиця 1. Індекс вагінального здоров'я у пацієнок основної та порівняльної груп у динаміці, бали

Група пацієнок	До лікування	Після лікування
Основна група (n=25)	3,52±0,51 (p>0,05)	4,28±0,54 (p <sub>1</sub> <0,05) (p>0,05)
Група порівняння (n=25)	3,32±0,48 (p>0,05)	4,16±0,55 (p <sub>1</sub> <0,05) (p>0,05)

Примітка. p – достовірність різниці між показниками основної та порівнювальної груп;  
p<sub>1</sub> – достовірність результатів до і після лікування.

Таблиця 2. Інтенсивність симптомів генітоуринарних порушень у пацієнок основної та порівняльної груп у динаміці, бали

Група пацієнок	До лікування	Після лікування
Основна група (n=25)	2,76±0,44 (p>0,05)	1,32±0,48 (p <sub>1</sub> <0,05) (p<0,05)
Група порівняння (n=25)	2,68±0,48 (p>0,05)	2,48±0,51 (p <sub>1</sub> >0,05) (p<0,05)

Примітка. p – достовірність різниці між показниками основної та порівнювальної груп;  
p<sub>1</sub> – достовірність результатів до і після лікування.

Таблиця 3. Ступінь стресового нетримання сечі у пацієнок основної та порівняльної груп у динаміці при застосуванні добового Pad-тесту

Стадії нетримання сечі	Основна група (n=25)		Група порівняння (n=25)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
0 стадія	–	18 (72 %)	–	3 (12 %)
1 стадія	23 (92 %)	7 (28 %)	24 (96 %)	21 (84 %)
2 стадія	2 (8 %)	–	1 (4 %)	1 (4 %)

2. Включення в комплексне лікування генітоуринарного менопаузального синдрому препаратів з регулюючим ритмологічними процесами в ЦНС ефектом є патогенетично виправданим та перспективним.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Дослідити особливості застосування комплексної меди-

каментозної терапії у жінок різного менопаузального віку з генітоуринарними розладами з метою визначення «оптимального терапевтичного вікна». Більш детально вивчити ефективність гомеопатичних препаратів у лікуванні зазначеної вікової патології. У межах отриманих результатів намітити перспективи подальшого розвитку менеджменту клімактерію у жінок.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Калугина Л. В. Генітоуринарний менопаузальний синдром – проблема жінок елегантного віку і не тільки / Л. В. Калугина, Т. Ф. Татарчук, О. В. Занько // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 2 (28). – С. 68–74.

2. Barlow D. H. A study of European women experience of the problems of urogenital aging and its management / D. H. Barlow, G. Samsioe, I. M. van Geelen // *Maturitas*. – 1997. – Vol. 27 (3). – P. 239–247.

3. Столярова У. В. Психоемоціональні порушення при клімактерическому синдромі / У. В. Столярова, Н. Ф. Хворостухина // *Фундаментальні дослідження*. – 2013. – № 9 (частина 1). – С. 202–206.

4. Сметник В. П. Медицина клімактерія / В. П. Сметник. – Ярославль : Літера, 2009. – 846 с.

5. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial / G. Bachmann, R. A. Lobo, R. Gut [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 111, No. 1. – P. 67–76.

6. Fourth international consultation on incontinence recommendations of the international scientific committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence / P. Abrams, K. E. Andersson, L. Birder, [et al.] // *NeuroUrol. Urodyn.* – 2010. – Vol. 29 (1). – P. 213–240.

## REFERENCES

1. Kalugina, L.V., Tatarchuk, T.F., & Zanko, O.V. (2016). Genitourinary menopausal syndrome – problem for women of elegant age and not only [Genitourinary menopausal syndrome – problem for women of elegant age and not only]. *Reproduktivna endokrinologiya – Reproductive Endocrinology*, 2(28), 68-74 [in Russian].

2. Barlow, D.H., Samsioe, G., & van Geelen I.M. (1997). A study of European women experience of the problems of urogenital aging and its management. *Maturitas*, 27 (3), 239-247.

3. Stolyarova, U.V., & Khvorostukhina, N.F. (2013). Psikoemotsionalnye narusheniya pri klimaktericheskom sindrome [Psychoemotional violations in menopausal syndrome]. *Fundamentalnye issledovaniya – Fundamental Research*, 9 (1), 202-206 [in Russian].

4. Smetnik V.P. (2009). *Meditsina klimakteriya* [Medicine of climacterium]. Yaroslavl: Litera [in Russian].

5. Bachmann, G., Lobo, R.A., & Gut R. (2008). Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.*, 111, (1). 67-76.

6. Abrams, P., Andersson, K. E., Birder, L., Brubaker, L., Cardozo, L., & Chapple, C. Fourth international consultation on incontinence recommendations of the international scientific committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *NeuroUrol. Urodyn.* 29(1), 213-240.

Отримано 17.03.17

©Н. М. Рожковська, П. В. Ситник, М. Ю. Голубенко, О. О. Садовнича  
Одеський національний медичний університет

## ЛЕЙКОЦИТАРНІ ІНДЕКСИ У ПРОГНОЗУВАННІ КЛІНІЧНИХ НАСЛІДКІВ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

**Мета дослідження** – оцінка діагностичної цінності лейкоцитарних індексів у прогнозуванні клінічних наслідків запальних захворювань органів таза (ЗЗОТ) у жінок.

**Матеріали та методи.** Проведений аналіз клінічних вислідів у 75 жінок із гнійно-запальними захворюваннями органів малого таза. Всім жінкам проведено дослідження загальноклінічних та біохімічних показників, а також фізикальні дослідження за стандартними методиками. На підставі одержаних даних розраховували стандартні лейкоцитарні індекси.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Усім хворим протягом двох перших діб виконані оперативні втручання (екстирпація матки, надпівхвова ампутація матки, аднексектомія, тубектомія). Післяопераційні ускладнення спостерігались у 16 (76,2 %) хворих у вигляді проявів інфекції рани, гіпертермії. Після проведеного лікування відбулася нормалізація показників лейкоцитарних індексів у більшості (88,0 %) пацієнтів. Найбільш прогностично цінними в прогнозуванні клінічних наслідків були у пацієток із гнійно-запальними захворюваннями органів малого таза саме гематологічний показник інтоксикації (ГПІ) та лейкоцитарний індекс інтоксикації за Кальф-Каліфом.

**Висновки.** 1. Для жінок, хворих на запальні захворювання органів малого таза, характерні помірно виражена анемія, гіповолемія, лейкоцитоз із зсувом вліво, відносна моноцитопенія. 2. Найбільш високі прогностичні характеристики щодо оцінки тяжкості захворювання при даній патології має ГПІ ( $J=0,38$ ), якому незначно поступається ЛІКК ( $J=0,37$ ).

**Ключові слова:** жінки із гнійно-запальними захворюваннями органів малого таза; лейкоцитарні індекси.

## ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

**Цель исследования** – оценка диагностической ценности лейкоцитарных индексов в прогнозировании клинических последствий воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин.

**Материалы и методы.** Проведен анализ клинических исходов у 75 женщин с гнойно-септическими заболеваниями органов малого таза. Всем женщинам проведены исследования общеклинических и биохимических показателей, а также физикальное обследование по стандартным методикам. На основании полученных данных рассчитывали стандартные лейкоцитарные индексы.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Всем больным в течение первых двух суток проведено оперативное вмешательство (экстирпация матки, надвлагалищная ампутация матки, аднексэктомия, тубэктомия). Послеоперационные осложнения наблюдались у 16 (76,2 %) больных в виде инфицирования ран, гипертермии. После проведенного лечения произошла нормализация показателей лейкоцитарных индексов у большинства пациентов (88,0 %). Наиболее прогностически ценными в прогнозировании клинических последствий у пациенток с гнойно-воспалительными заболеваниями органов малого таза были гематологический показатель интоксикации (ГПИ) и лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу.

**Выводы.** 1. Для женщин, болеющих воспалительными процессами органов малого таза, характерны умеренно выраженная анемия, гиповолемия, лейкоцитоз со сдвигом влево, относительная моноцитопения. 2. Наиболее высокие прогностические характеристики в оценке тяжести заболевания при данной патологии имеет гематологический показатель интоксикации ( $J=0,38$ ), которому незначительно уступает лейкоцитарный индекс интоксикации ( $J=0,37$ ).

**Ключевые слова:** женщины с гнойно-воспалительными заболеваниями органов малого таза; лейкоцитарные индексы.

## LEUKOCYTE INDEXES IN PREDICTING OF CLINICAL OUTCOMES OF WOMEN'S PELVIC INFLAMMATORY DISEASES

**The aim of the study** – to evaluate the diagnostic value of leukocyte index in predicting clinical outcomes in women with pelvic inflammatory diseases (PID).

**Materials and Methods.** The analysis of clinical outcomes in 75 women with pelvic inflammatory diseases was conducted. We studied general clinical and biochemical parameters and performed physical examination by standard methods. Based on the data obtained we counted standard leukocyte indexes.

**Results and Discussion.** All patients in the first two days underwent various transaction volumes (hysterectomy, supravaginal hysterectomy adnexectomy, tubectomy). Postoperative complications were observed in 16 (76.2 %) patients as manifestations of wound infection, hyperthermia. After treatment there was a normalization of leukocyte indices in the majority of patients (88.0 %). The most prognostic value for clinical outcomes in women with PID had hemathologic intoxication index (HII) and Kalf-Kalif intoxication index (KKIL).

**Conclusions.** 1. Women with PID had severe anemia, hypovolemia, leukocytosis and monopeniya. 2. The highest prognostic value to assess disease severity in women with PID had HII ( $J=0.38$ ), and KKIL ( $J=0.37$ ).

**Key words:** women with pelvic inflammatory diseases; assessment diagnostic value of leukocyte index.

**ВСТУП.** Запальні процеси жіночих статевих органів логічних захворювань [1, 2, 6]. Серед цих хворих близько 80–82 % припадає на патологію придатків матки, з яких

на частку ускладнених форм гнійних запальних захворювань – 4–10 % [5, 7].

Гнійно-запальні захворювання органів малого таза (ГЗЗОМТ) характеризуються різними проявами залежно від рівня ураження і сили запальної реакції. Захворювання розвивається внаслідок проникнення в статеві шляхи збудника (ентерококів, бактероїдів, хламідій, мікоплазм, уреоплазм, трихомонад) і за наявності сприятливих умов для його розвитку і розмноження [6].

Гнійно-запальні захворювання характеризуються резистентністю мікроорганізмів до використовуваної антибактеріальної терапії, що, у свою чергу, пов'язано з низькою свідомістю і в більшості випадків необґрунтованим застосуванням антибактеріальних препаратів, значною поширеністю нозокоміальних штамів, зміною етіологічної структури, трансформацією клінічної симптоматики в бік стертих форм та атипового перебігу, що спричиняє запізнілу діагностику та недостатньо ефективне лікування [1, 2, 4, 5, 8].

Труднощі діагностики і вибору оптимальної програми лікування хворих багато в чому зв'язані з поліморфізмом клінічної симптоматології, спізнілою чи непрофільною госпіталізацією пацієнток, відсутністю єдиної класифікації і, що саме головне, відсутністю системного підходу в оцінці важкості плинту ГЗЗПМ [1, 2, 5]. Деякі фахівці прогнозують кризу антибактеріальних препаратів, не очікуючи в найближчому майбутньому появи принципово нових антимікробних препаратів [5].

Існуючі алгоритми оцінки ризику виникнення ускладнень ЗЗОМТ ґрунтуються або на оцінці змін лейкоцитарної формули, або на урахуванні даних індексу Алговера та інших гемодинамічних критеріїв і динаміки вмісту гострофазних білків крові та прокальцитоніну [7, 9]. Розроблені математичні моделі розвитку ГЗЗОМТ у жінок, інфікованих *N. gonorrhoea* та іншими захворюваннями зі статевим шляхом передачі (ЗСШП) [3, 7]. Крім того, в останні роки різні дослідники роблять спроби використовувати у гінекологічній практиці інтегральні шкали, розроблені для оцінки загального стану хворого в анестезіологічній та хірургічній практиці. До них належать Мангеймський індекс, прогностичний індекс репаларатомій, шкали APACHE, APACHE II, APACHE III, SAPS, SAPS II, SOFA, MODS та інші. Однак вони не дозволяють прогнозувати перебіг ЗЗОМТ й, зокрема, визначити ризик ускладнень у конкретних клінічних ситуаціях [1, 2, 7].

Таким чином, існуючі алгоритми прогнозування перебігу ЗЗОМТ досі не дають змоги визначити ймовірність виникнення гнійно-септичних ускладнень у жінок. Крім того, в умовах вітчизняних ЛПЗ II рівня надання медичної допомоги наявні ресурси обмежують можливості повноцінного клінічного моніторингу. Пошук високоефективних доступних засобів діагностики та прогнозування ускладнень ЗЗОМТ таким чином досі є актуальним й нерозв'язаним науковим завданням.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – оцінка діагностичної цінності лейкоцитарних індексів у прогнозуванні клінічних вислідів запальних процесів жіночих статевих органів.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Дослідження виконане на базі МКЛ № 1 (м. Одеса) протягом 2012–2015 рр. Проведений аналіз клінічних вислідів у 75 жінок із ГЗЗОМТ. Критерії включення: наявність ЗЗОМТ; критерії виключення: гостре порушення мозкового кровообігу, гострий інфаркт

міокарда та інші невідкладні стани, розлитий перитоніт, поліорганна недостатність, психічні захворювання, системні колагенози, гострі респіраторні інфекції, туберкульоз та інші хронічні інфекції, псоріаз, нейродерміт.

Клінічне ведення пацієнток проводили за наказами МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» та від 8.05.2014 року № 310 «Про визнання такими, що втратили чинність, деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України». Всім жінкам проведено бімануальне гінекологічне дослідження, проведено дослідження загальноклінічних та біохімічних показників, ультрасонографічне дослідження органів малого таза на апараті Siemens Acuson X150 (Німеччина) за стандартними методиками.

Всі обстежені проводили після підписання хворим форми згоди на участь у дослідженні та відповідали чинним біоетичним вимогам Гельсінської декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. Загальний аналіз крові виконували за стандартною методикою при надходженні до стаціонару та щодня протягом перебування у відділенні. Зразок капілярної крові брали натще за допомогою скарифікатора. Кров для біохімічного дослідження брали з ліктьової вени з 9 до 12 години натще. Периферійну кров брали для дослідження в кількості 4–5 мл в обстежуваних пацієнток в асептичних умовах за стандартною методикою. Гепаринізовану кров у шприці зберігали при кімнатній температурі не більше 5 годин до початку дослідження.

При ЗАК визначали кількість еритроцитів (RBC, red blood cell count), гемоглобін (HGB, Hb), гематокрит (HCT), ширину розподілу еритроцитів (RDWc), середній об'єм еритроцита (MCV), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH), середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті, число тромбоцитів (PLT, platelets), лейкоцитів (WBC, white blood cell count). Окремо оцінювали лейкоцитарну формулу: вміст лімфоцитів – абсолютний (LYM) та відносний (LY%), кількість гранулоцитів – абсолютну (GRA, GRAN) та відносну (GRA%), кількість моноцитів – абсолютну (MON) та відносну (MON%), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ, ESR).

На підставі одержаних даних розраховували стандартні лейкоцитарні індекси (табл. 1).

Гіпотези про характер розподілу і рівність генеральних дисперсій перевіряли за допомогою стандартних макросів для Excel, розроблених С. М. Лапач і співавт. Діагностичну цінність окремих тестів оцінювали відповідно до загальноприйнятих у клінічній епідеміології критеріїв, розраховуючи значення чутливості, специфічності, прогностичності негативного та позитивного результатів тесту, відношення правдоподібності позитивного та негативного результату, загальної діагностичної цінності. Рівень значущості для порівнявальної оцінки прийнятий для  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Середній вік хворих склав  $(37,4 \pm 0,8)$  року, найчастіше реєструвалися випадки піосальпінксу з перфорациєю (42,6 %) та гнійних тубооваріальних утворень (28,0 %). Значно рідше визначалися абсцеси малого таза – 12 випадків (16,0 %) та гнійні сальпінгоофорити – 10 випадків (13,3 %).

На момент звернення скарги пацієнток були стереотипними: на біль внизу живота, підвищення температури, слабкість, сухість у роті та інші симптоми загальної інтоксикації.

Таблиця 1. Лейкоцитарні індекси

Індекс	Індекс Гаркаві	Формула	Експлікація	
Лейкоцитарний індекс інтоксикації Я. Я. Кальф-Каліф	$ЛІ = \frac{лф}{сЯ} \cdot \frac{(4 \times мц + 3 \times ммц + 2 \times пЯ + сЯ) \times (п + 1)}{(м + лф) \times (е + 1)}$	де лф – лімфоцити, сЯ – сегментоядерні гранулоцити	де мц – мієлоцити, ммц – метамієлоцити, пЯ – паличкоядерні нейтрофіли, сЯ – сегментоядерні нейтрофіли, п – плазматичні клітини, м – моноцити, лф – лімфоцити, е – еозинофіли	
Лейкоцитарний індекс інтоксикації в модифікації Б. А. Рейса	$ЛІПР = \frac{мц + ммц + пЯ + сЯ}{м + лф + е}$	де мц – мієлоцити, ммц – метамієлоцити, пЯ – паличкоядерні нейтрофіли, сЯ – сегментоядерні нейтрофіли, п – плазматичні клітини, м – моноцити, лф – лімфоцити, е – еозинофіли	де мц – мієлоцити, ммц – метамієлоцити, пЯ – паличкоядерні нейтрофіли, сЯ – сегментоядерні нейтрофіли, п – плазматичні клітини, м – моноцити, лф – лімфоцити, е – еозинофіли	
Гематологічний показник інтоксикації за В. С. Васильєвим та П. І. Потейко	<p>Показник <math>ГПІ = ЛІКК \times K_{лей} \times K_{шОЕ} \times K_{ер} \times K_{гром}</math></p> <p>Діапазон для базового значення (К=1)</p> <p>Лейкоцити, <math>10^9/л</math> 4,0-8,0</p> <p>ШОЕ, мм/год 2,0-15,0</p> <p>Еритроцити, <math>10^{12}/л</math> 4,0-5,5</p> <p>Тромбоцити, <math>10^9/л</math> 180-320</p> <p>Діапазон зростання К на зростання К на 0,1</p> <p>Діапазон зростання К на зростання К на 0,2</p>	<p>Діапазон зростання К на зростання К на 0,1</p> <p>Діапазон зростання К на зростання К на 0,2</p> <p>Лейкоцити, мм/год (&lt; 30 мм/год)</p> <p>ШОЕ, мм/год (&gt;30 мм/год)</p> <p>Еритроцити, <math>10^{12}/л</math> -0,1</p> <p>Тромбоцити, <math>10^9/л</math> -10,0</p>	де $K_{лей}$ , $K_{шОЕ}$ , $K_{ер}$ , $K_{гром}$ – коефіцієнти, які відповідають кількості лейкоцитів, ШОЕ, еритроцитів та тромбоцитів	
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу	$ЯІСЕ = \frac{м + ммц + пЯ}{сЯ}$	де м – моноцити, ммц – метамієлоцити, пЯ – паличкоядерні нейтрофіли, сЯ – сегментоядерні нейтрофіли	де м – моноцити, ммц – метамієлоцити, пЯ – паличкоядерні нейтрофіли, сЯ – сегментоядерні нейтрофіли	
Індекс імунореактивності за Д. О. Івановим	$ІІР = \frac{лф + е}{м}$	де лф – лімфоцити, е – еозинофіли, м – моноцити	де лф – лімфоцити, е – еозинофіли, м – моноцити	
Індекс співвідношення нейтрофілів та моноцитів	$ІСНМ = \frac{мц + ммц + пЯ + сЯ}{м}$	де мц – мієлоцити, ммц – метамієлоцити, пЯ – паличкоядерні нейтрофіли, сЯ – сегментоядерні нейтрофіли, м – моноцити	де мц – мієлоцити, ммц – метамієлоцити, пЯ – паличкоядерні нейтрофіли, сЯ – сегментоядерні нейтрофіли, м – моноцити	
Індекс співвідношення лімфоцитів та моноцитів	$ІСЛМ = \frac{лф}{сЯ}$	де лф – лімфоцити, сЯ – сегментоядерні нейтрофіли	де лф – лімфоцити, сЯ – сегментоядерні нейтрофіли	
Індекс співвідношення еозинофілів та лімфоцитів	$ІСЕЛ = \frac{лф}{е}$	де лф – лімфоцити, е – еозинофіли	де лф – лімфоцити, е – еозинофіли	
Індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ	$ІЛШОЕ = \frac{лф + е}{шОЕ}$	де лф – лімфоцити, е – еозинофіли, шОЕ – швидкість осідання еритроцитів	де лф – лімфоцити, е – еозинофіли, шОЕ – швидкість осідання еритроцитів	
Індекс співвідношення агранулоцитів та ШОЕ	$ІСЛМШОЕ = \frac{лф + ммц + пЯ + сЯ}{шОЕ}$	де лф – лімфоцити, ммц – метамієлоцити, пЯ – паличкоядерні нейтрофіли, сЯ – сегментоядерні нейтрофіли, шОЕ – швидкість осідання еритроцитів	де лф – лімфоцити, ммц – метамієлоцити, пЯ – паличкоядерні нейтрофіли, сЯ – сегментоядерні нейтрофіли, шОЕ – швидкість осідання еритроцитів	
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт	$НЛК = \frac{лф}{лф + е}$	де лф – лімфоцити, е – еозинофіли	де лф – лімфоцити, е – еозинофіли	
Індекс зсуву лейкоцитів	$ІСЛ = \frac{лф + е}{лф + ммц + пЯ + сЯ + е}$	де лф – лімфоцити, е – еозинофіли, ммц – метамієлоцити, пЯ – паличкоядерні нейтрофіли, сЯ – сегментоядерні нейтрофіли	де лф – лімфоцити, е – еозинофіли, ммц – метамієлоцити, пЯ – паличкоядерні нейтрофіли, сЯ – сегментоядерні нейтрофіли	
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс	$ЛГІ = \frac{лф + ммц + пЯ + сЯ}{лф + е}$	де лф – лімфоцити, ммц – метамієлоцити, пЯ – паличкоядерні нейтрофіли, сЯ – сегментоядерні нейтрофіли, е – еозинофіли	де лф – лімфоцити, ммц – метамієлоцити, пЯ – паличкоядерні нейтрофіли, сЯ – сегментоядерні нейтрофіли, е – еозинофіли	
Показник інтоксикації	$ПІ = \frac{лф + ммц + пЯ + сЯ}{лф + е} \times \frac{шОЕ}{шОЕ_{норм}}$	де лф – лімфоцити, ммц – метамієлоцити, пЯ – паличкоядерні нейтрофіли, сЯ – сегментоядерні нейтрофіли, шОЕ – швидкість осідання еритроцитів, шОЕ <sub>норм</sub> – нормальна швидкість осідання еритроцитів	де лф – лімфоцити, ммц – метамієлоцити, пЯ – паличкоядерні нейтрофіли, сЯ – сегментоядерні нейтрофіли, шОЕ – швидкість осідання еритроцитів, шОЕ <sub>норм</sub> – нормальна швидкість осідання еритроцитів	



У пацієнок з гнійними тубооваріальними пухлинами спостерігались ознаки пельвіоперитоніту або перитоніту, симптоми подразнення очеревини. У цих пацієнок мали місце наступні супутні захворювання: вторинний апендицит (2 випадки або 9,5 %), фіброміома матки (7 хворих – 33,3 %), рак тіла матки (1 хвора – 4,8 %), та ще в однієї з хворих – тривале носійництво ВМС.

Всі хворі у перші дві доби перенесли операції різних об'ємів (екстирпація матки, надпівхова ампутація матки, аднексектомія, тубектомія). Післяопераційні ускладнення спостерігались у 16 (76,2 %) хворих у вигляді проявів ранової інфекції, гіпертермії.

В однієї з хворих спостерігалось розходження швів на післяопераційній рані, інфільтрація післяопераційного рубця з наступним загоєнням рани вторинним натягненням. У випадку піосальпінксу з перфорацією у хворих спостерігались виражені ознаки загальної інтоксикації, пельвіоперитоніту, симптоми подразнення очеревини. У якості супутніх захворювань визначали вторинний апендицит (1 хвора – 3,6 %), фіброміома матки (4 хворих – 14,3 %), рак прямої кишки (2 хворі – 7,1 %), злукова хвороба малого таза (3 хворі – 10,7 %).

У перші дві доби хворі перенесли операції різних об'ємів (екстирпація матки, надпівхова ампутація матки, аднексектомія, тубектомія). У 14 (50,0 %) хворих спостерігалось підвищення температури в післяопераційному періоді до 7 днів. У 9 (32,1 %) хворих з цієї групи додавались прояви ранової інфекції, в однієї з хворих – синдром системної запальної відповіді. В однієї з хворих на тлі післяопераційних ускладнень спостерігався післяопераційний парез кишечника, відновлення моторної функції відбулося на п'яту добу після операції.

У хворих із гнійним сальпінгоофоритом спостерігались ознаки пельвіоперитоніту, симптоми подразнення очеревини. Всі вони у перші дві доби перенесли операції наступних об'ємів: комбінована лапароскопія, дренивання черевної порожнини, сальпінгооваріолізис, тубектомія. Післяопераційні ускладнення спостерігались у шести (60,0 %) хворих у вигляді проявів ранової інфекції, гіпертермії.

У пацієнок з абсцесом малого таза спостерігались ознаки загальної інтоксикації, пельвіоперитоніту, симпто-

ми подразнення очеревини. У них були наступні супутні захворювання: фіброміома матки (4 хворі – 33,3 %), піовар (2 хворі – 16,7 %), піосальпінкс (3 хворі – 25,0 %). Ці хворі у першу перенесли операції різних об'ємів (екстирпація матки з яєчниками, дренивання черевної порожнини, аднексектомія, тубектомія, туботомія). Післяопераційні ускладнення спостерігались у всіх хворих у вигляді проявів ранової інфекції та гіпертермії.

Значний інтерес являють дані гемограми, отримані при надходженні хворих основної групи до стаціонару. У частини пацієнок спостерігалася помірно виражена анемія (вміст еритроцитів –  $(3,56 \pm 0,07) 10^{12}/л$ , гемоглобіну –  $(115,6 \pm 2,3) г/л$ , гіповолемія (гематокрит  $0,50 \pm 0,09$ ). Вміст тромбоцитів у середньому складав  $(160,0 \pm 22) 10^9/л$ . Характерними явищами були лейкоцитоз (загальна кількість лейкоцитів –  $(9,72 \pm 0,7) 10^9/л$ ) із зсувом вліво, відносна моноцитопенія (рис. 1) та прискорена до  $(29,9 \pm 2,9) мм/год$  ШОЕ. При цьому значення ІІК складало в середньому  $(79,1 \pm 5,2) од$ .

Подальші розрахунки дали наступні результати. Індекс Гаркаві на момент первинного надходження склав  $0,54 \pm 0,03$ , а ІІІ Кальф-Каліфа –  $1,3 \pm 0,1$ . Ми вважаємо ІІІ у модифікації Б. А. Рейса менш специфічним, при його розрахунку ми одержали наступні середні значення для пацієнок основної групи –  $1,9 \pm 0,1$ .

Гематологічний показник інтоксикації Васильєва – Потейко склав  $(2,0 \pm 0,1)$  бала, а ядерний індекс ступеня ендотоксикозу –  $0,28 \pm 0,04$  при ядерному індексі зсуву на рівні  $0,16 \pm 0,05$ . Щодо ІІР за О. Івановим, то він дорівнював у хворих основної групи в середньому  $6,4 \pm 0,6$ . Ми не вважаємо співвідношення гранулоцитів та моноцитів, а також лімфоцитів та моноцитів достатньо специфічним маркером ризику ускладнень ЗЗОМТ, при підрахунку цих індексів були одержані, відповідно,  $6,1 \pm 0,6$  та  $13,0 \pm 1,0$ .

Індекс співвідношення вмісту лейкоцитів та ШОЕ дорівнював у пацієнок основної групи  $0,98 \pm 0,07$ , агранулоцитів та ШОЕ –  $3,8 \pm 0,4$ . Загальний показник інтоксикації дорівнював  $130,4 \pm 17,6$  при індексі зсуву лейкоцитів  $2,1 \pm 0,1$ . Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт склав  $2,6 \pm 0,2$ , а лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс –  $4,6 \pm 0,2$ . Всі наведені лейкоцитарні індекси свідчать про значну гетерогенність вибірки, що досліджується при

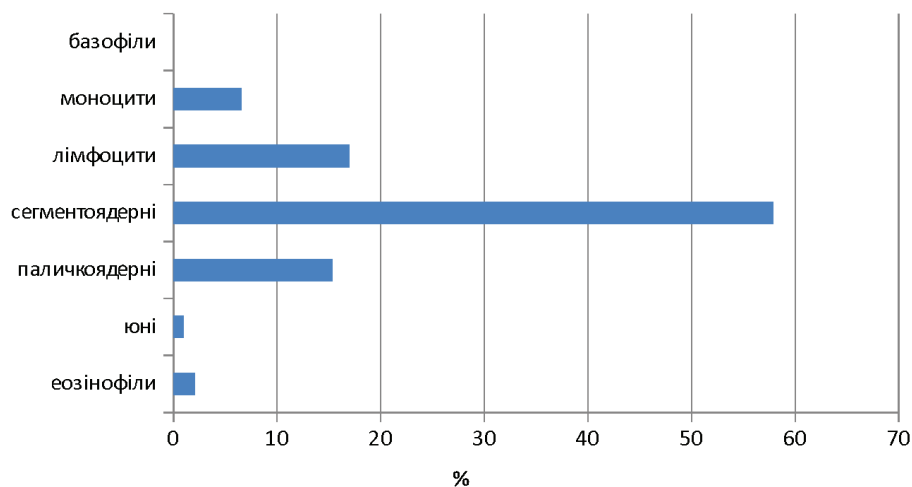


Рис. 1. Лейкоцитарна формула в жінок основної групи на момент госпіталізації.

загальній тенденції до активації системного запалення та вираженому інтоксикаційному синдромі.

Розбіжності у варіаціях, температури тіла, числа лейкоцитів, ШОЕ на момент звернення до приймального відділення клініки у різних вікових груп ми пояснюємо особливостями реактивності організму, різною інтенсивністю запального процесу і мікробного агента та віком хворих. Зокрема, у хворих старше 35 років спостерігалась менш маніфестна клінічна картина: на тлі ознак загальної інтоксикації симптоми подразнення очеревини були менш виражені, крім того, в них були менші показники ШОЕ та кількість лейкоцитів порівняно з молодшими пацієнтками.

Після проведеного лікування відбулася нормалізація показників лейкоцитарних індексів у більшості (88,0 %) пацієнтів.

Подальший аналіз діагностичної цінності показав, що найбільш високі операційні характеристики щодо оцінки тяжкості захворювання має ГПІ за В. С. Васильєвим та П. І. Потейко (табл. 2), якому незначно поступається ЛІКК. Значно меншими були показники для ІГ, ЛІІІР та ПІ, а для решти індексів значення критерію Юдена J не перевищували 0,10.

Таким чином, найбільш доцільним є застосування у пацієнток із гнійно-запальними захворюваннями органів малого таза саме ГПІ та ЛІКК.

Таблиця 2. Діагностична цінність лейкоцитарних індексів

Показники	Чутливість	Специфічність	J
ІГ	0,59	0,54	0,13
ЛІКК	0,74	0,63	0,37
ГПІ	0,75	0,63	0,38
ЛІІІР	0,68	0,60	0,28
ПІ	0,58	0,55	0,13

**ВИСНОВКИ.** 1. Для жінок, хворих на запальні захворювання органів малого таза, характерні помірно виражена анемія (вміст еритроцитів –  $(3,56 \pm 0,07) 10^{12}/л$ , гемоглобіну –  $(115,6 \pm 2,3) г/л$ ), гіповолемія (гематокрит  $0,50 \pm 0,09$ ), лейкоцитоз (загальна кількість лейкоцитів –  $(9,72 \pm 0,7) 10^9/л$ ) із зсувом вліво, відносна моноцитопенія (рис. 1) та прискорена до  $29,9 \pm 2,9$  ШОЕ.

2. Найбільш високі операційні характеристики щодо оцінки тяжкості захворювання при даній патології має ГПІ за В. С. Васильєвим та П. І. Потейко ( $J=0,38$ ), якому незначно поступається ЛІКК ( $J=0,37$ ).

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Проведені дослідження дають змогу удосконалити існуючі алгоритми прогнозування перебігу ЗЗОМТ та визначати ймовірність виникнення гнійно-септичних ускладнень у жінок.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балакшина Н. Г. Прогнозирование исходов хирургического лечения гнойных воспалительных заболеваний придатков матки / Н. Г. Балакшина, Л. И. Кох, В. П. Леонов // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 24, N 3 (вып. 1). – С. 7–11.
2. Никитин Д. А. Возможности прогнозирования и профилактики гнойно-воспалительных осложнений в современной оперативной гинекологии / Д. А. Никитин // Белорусский медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 81–84.
3. Пат. № 212036, МПК (2015) G01N33/48. Способ прогнозирования исходов гнойных процессов половой сферы / Обухов Н. Г., Лещинский Л. А., Бабаев В. А., Черенков А. А., Мультиановский Б. Л., Рузаева Е. В. № 96120291/14; заявл. 04.10.96; опубл. 20.10.98 [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://ru-patent.info/21/20-24/2120631.html>.
4. Способ оценки степени тяжести пациента при перитоните / Н. Э. Каракурсаков, А. В. Костырной, Д. В. Шестопалов, И. В. Говорунов // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2011. – Т. 14, N4, ч. 1. – С. 68–70.

## REFERENCES

1. Balakshyna, N.G., Koh, L.I., & Leonov, V.P. (2009). Prognozirovaniye iskhodov khirurgicheskogo lecheniya gnoynykh vospalitelnykh zabolovaniy pridatkov matki [Predicting the outcomes of surgical treatment of purulent inflammatory diseases of the uterine appendages]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal – Siberian Medical Journal*, (24), 3, 7-11.
2. Nikitin, D.A. (2003). Vozmozhnosti prognozirovaniya i profilaktiki gnoyno-vospalitelnykh oslozhneniy v sovremennoy opeativnoy ginekologii [Possibilities of prognosis and prevention

5. Brunham R. C. Pelvic inflammatory disease / R. C. Brunham, S. L. Gottlieb, J. Paavonen // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372 (21). – P. 2039–2048.
6. Describing the progression from Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae to pelvic inflammatory disease: systematic review of mathematical modeling studies / S. A. Herzog, J. C. Heijne, C. L. Althaus, N. Low // Sex Transm. Dis. – 2012. – Vol. 39 (8). – P. 628–637.
7. Failure of available scoring systems to predict ongoing infection in patients with abdominal sepsis after their initial emergency laparotomy / O. van Ruler, J. J. Kiewiet, K. R. Boer [et al.] // BMC Surg. – 2011. – Vol. 11. – P. 38–39.
8. Perspektiva pacientu operovanykh pro sekundarni peritonitidu. / P. Majtan, J. Neumann, P. Kocián, J. Hoch // Rozhl. Chir. – 2015. – Vol. 94 (5). – P. 199–203.
9. Serum procalcitonin is a sensitive marker for septic shock and mortality in secondary peritonitis / G. Pupelis, N. Drozdova, M. Mukans, M. L. Malbrain // Anaesthesiol Intensive Ther. – 2014. – Vol. 46 (4). – P. 262–273.

of purulent-inflammatory complications in modern operative gynecology]. *Belorusskiy meditsinskiy zhurnal – Belarusian Medical Journal*, (4) 81-84.

3. Obukhov, N.G., Leshchinskiy, L.A., Babaev, V.A., Cherenkov, A.A., Multanovskiy, B.L., & Ruzaeva E.V. (1998). Sposob prognozirovaniya iskhodov gnoynykh protsessov polovoy sfery [Method for predicting the outcomes of suppurative processes of the genital sphere]. *Patent № 212036 МПК (2015) G01N33/48*. Retrieved from <http://ru-patent.info/21/20-24/2120631.html> [in Russian].

4. Karakursakov, N.E., Kostyrnoy, A.V., Shestopalov, D.V., & Govorunov, I.V. (2011). Sposob otsenki stepeni tiazhesti patsienta pri peritonite [A method for assessing the severity of a patient with peritonitis]. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik – Tavricheskiy Medico-biological Journal*, (14) 4, 68-70 [in Russian].
5. Brunham, R.C., Gottlieb, S.L., & Paavonen J. (2015). Pelvic inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 372 (21), 2039-2048.
6. Herzog, S.A., Heijne, J.C., Althaus, C.L., & Low, N. (2012). Describing the progression from Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae to pelvic inflammatory disease: systematic review of mathematical modeling studies. *Sex Transm. Dis.*, 39 (8), 628-637.
7. van Ruler, O., Kiewiet, J.J., & Boer, K.R. (2011). Failure of available scoring systems to predict ongoing infection in patients with abdominal sepsis after their initial emergency laparotomy. *BMC Surg.*, 11, 38-39.
8. Majtan, P., Neumann, J., Kocián, P., & Hoch, J. (2015). Perspektiva pacientu operovanych pro sekundarni peritonitidu. *Rozhl. Chir.*, 94 (5), 199-203.
9. Pupelis, G., Drozdova, N., Mukans, M., & Malbrain, M.L. (2014). Serum procalcitonin is a sensitive marker for septic shock and mortality in secondary peritonitis. *Anaesthesiol. Intensive Ther.*, 46(4), 262-273.

Отримано 22.03.17

© В. В. Ткаліч, В. Г. Гетьман, В. В. Соколов, Д. В. Мясніков, Ю. В. Неділя,  
В. І. Галак, Н. П. Бабій, В. О. Ткаліч, В. В. Біла

Київська міська клінічна лікарня № 17  
Перинатальний центр м. Києва

## СПОНТАННИЙ ПНЕВМОТОРАКС ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ. ОСНОВНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ, ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ПНЕВМОТОРАКСУ І ВЕДЕННЯ ПОЛОГІВ

**Мета дослідження** – вивчити особливості діагностики та лікування пневмотораксу під час вагітності й подальшого розродження.

**Матеріали та методи.** Першовагітна віком 32 роки перебувала на лікуванні та спостереженні в КМКЛ № 17 і 7-му пологовому будинку м. Києва з 30.03.11 до 20.10.11. Їй проводили повний клініко-діагностичний комплекс обстежень та лікування відповідно до діючих протоколів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У статті представлено огляд літератури з питання спонтанного пневмотораксу у вагітних та подано опис клінічного випадку. Узагальнено особливості діагностики, лікування пневмотораксу під час вагітності та ведення пологів у таких хворих. Рентгенівський знімок грудної клітки вагітної є безпечним для плода після 8-го тижня вагітності. Сучасні міні-інвазивні методики хірургічного лікування є методом вибору при лікуванні пневмотораксу у вагітних. Кесарів розтин виконують виключно за акушерськими показаннями. Всебічне дообстеження породіллі в післяпологовому періоді необхідне для встановлення етіології пневмотораксу, який був під час вагітності. Специфічних заходів з профілактики пневмотораксу дотепер не існує.

**Висновки.** Пневмоторакс під час вагітності – рідкісне явище і зустрічається в 1 випадку на 10 000 пологів. Пневмоторакс у вагітних становить високу загрозу життю матері та плода, що зумовлює актуальність своєчасної діагностики та правильного лікування цього захворювання. Діагностику напруженого пневмотораксу необхідно здійснювати на етапі клінічного обстеження, а лікувальні заходи повинні бути невідкладними та передувати рентгенологічному обстеженню.

**Ключові слова:** пневмоторакс; рецидивуючий пневмоторакс; ускладнення вагітності; допологовий медичний супровід.

## СПОНТАННИЙ ПНЕВМОТОРАКС ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ. ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ, ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОТОРАКСА И ВЕДЕНИЯ РОДОВ

**Цель исследования** – изучить особенности диагностики и лечения пневмоторакса во время беременности и дальнейшего родоразрешения.

**Материалы и методы.** Первобеременная в возрасте 32 года находилась на лечении и под наблюдением в КГКБ № 17 и 7-м роддоме г. Киева с 30.03.11 по 20.10.11. Ей проводили полный клинико-диагностический комплекс обследований и лечение соответственно действующим протоколам.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В статье представлен обзор литературы по вопросу спонтанного пневмоторакса у беременных и дано описание клинического случая. Обобщены особенности диагностики, лечения пневмоторакса во время беременности и ведения родов у таких больных. Рентгеновский снимок грудной клетки беременной является безопасным для плода после 8-й недели беременности. Современные мини-инвазивные методики хирургического лечения являются методом выбора при лечении пневмоторакса у беременных. Кесарево сечение выполняется исключительно по акушерским показаниям. Всестороннее дообследование роженицы в послеродовом периоде необходимо для установления этиологии пневмоторакса, который был во время беременности. Специфических мер профилактики пневмоторакса до сих пор не существует.

**Выводы.** Пневмоторакс во время беременности – редкое явление и встречается в 1 случае на 10 000 родов. Пневмоторакс у беременных составляет высокую угрозу жизни матери и плода, обуславливает актуальность своевременной диагностики и правильного лечения этого заболевания. Диагностика напряженного пневмоторакса должна осуществляться на этапе клинического обследования, а лечебные мероприятия должны быть неотложными и предшествовать рентгенологическому обследованию.

**Ключевые слова:** пневмоторакс; рецидивирующий пневмоторакс; осложнения беременности; диагностика; дородовая медицинская помощь.

## SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX DURING PREGNANCY. MAIN ASPECTS OF DIAGNOSTICS, TACTICS OF TREATMENT OF PNEUMOTHORAX AND MANAGEMENT OF BIRTH

**The aim of the study** – to learn the features of diagnosis and treatment of pneumothorax during pregnancy and further delivery.

**Materials and Methods.** The first-born woman at the age of 32 years was on treatment and under supervision in Kyiv City Hospital number 7 and Kyiv Maternity Home number 7 from 30.03.11 to 20.10.11. She underwent a complete clinical diagnostic complex of examinations and treatment according to the current protocols.

**Results and Discussion.** The article presents a review of the literature on spontaneous pneumothorax in pregnant women and describes a clinical case; overview of the features of diagnosis, treatment of pneumothorax during pregnancy and childbirth in these patients. An X-ray of a pregnant woman's chest is safe for the fetus after the 8th week of pregnancy. Modern minimally invasive methods of surgical treatment is the method of choice in the treatment of pneumothorax in pregnant women. Cesarean section is performed exclusively on obstetric indications. Comprehensive post-examination of the parturient child in the postpartum period is

necessary to establish the etiology of pneumothorax, which was during pregnancy. Specific measures to prevent pneumothorax still do not exist.

**Conclusions.** Pneumothorax during pregnancy is a rare phenomenon and occurs in 1 case per 10.000 births. Pneumothorax in pregnant women is a high threat to the life of the mother and fetus, determines the urgency of timely diagnosis and proper treatment of this disease. Diagnosis of intense pneumothorax should be carried out at the stage of clinical examination, and medical measures should be urgent and preceded by an X-ray examination.

**Key words:** pneumothorax; recurrent pneumothorax; complications of pregnancy; prenatal care.

**ВСТУП.** Пневмоторакс під час вагітності – рідкісне явище і зустрічається в 1 випадку на 10 000 пологів [3]. Незважаючи на це, актуальність питання зумовлюється високою ймовірністю загрози життю матері та плода.

Загалом ризик рецидиву пневмотораксу після першого епізоду впродовж перших 4 років складає 54 % [3]. У свою чергу, рецидив у вагітних, порівняно з невагітними жінками, трапляється частіше – 44 і 30 % відповідно [4].

У доступних нам вітчизняних літературних джерелах не виявлено жодних даних стосовно випадків пневмотораксу у вагітних.

У світовій фаховій літературі описано 79 випадків пневмотораксу у вагітних за період з 1948 до 2013 р. [1].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – вивчити особливості діагностики та лікування пневмотораксу під час вагітності й подальшого розродження.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Першовагітна віком 32 роки перебувала на лікуванні та спостереженні в КМКЛ № 17 і 7-му пологовому будинку м. Києва з 30.03.11 до 20.10.11. Їй проводили повний клініко-діагностичний комплекс обстежень та лікування відповідно до діючих протоколів.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Жінка віком 32 роки, перша вагітність, 38–39 тижнів, звернулася 30.03.11 до пологового будинку № 7 м. Києва зі скаргами на кашель і була направлена на консультацію до відділення політравми КМКЛ № 17 м. Києва. Під час клініко-рентгенологічного обстеження встановлено діагноз «Спонтанний пневмоторакс справа». Хворій виконано торакоскопію (макроскопічних змін на легені та діафрагмі не виявлено), після чого вагітна була госпіталізована для спостереження до відділення інтенсивної терапії, де проводили знеболювальну терапію та інсуфляцію кисню. За результатами повторної консультації акушера-гінеколога: стан шийки матки за Бішоп – 2 бали, на УЗД – серцебиття плода 120–130/хв. Вагітній на 9, 18, 38 тижнях виконували УЗД плода – жодних відхилень та патологій виявлено не було. Наступного дня хвору переведено до пологового будинку № 7 з діагнозом «Вагітність I, 39–40 тижнів. Пологова діяльність. Дистрес плода. Дренована права плевральна порожнина». Встановлено показання до кесаревого розтину під спінальною анестезією. Операція тривала 45 хв. Народився хлопчик масою 3250 г, довжиною тіла 53 см, 6–8 балів за шкалою Апгар, з діагнозом «Асфіксія середнього ступеня, дихальна недостатність I ступеня, високий ризик внутрішньоутробного інфікування».

Патогістологічний висновок препарату плаценти: маса 590 г, розміри 19x17x25 см. Хоріонічний комплекс не змінений.

Пацієнтці виконано фіброbronхоскопію після народження дитини. 02.04.11 у хворої припинилося скидання повітря в клапан за Бюлау. 04.04.11 рентгенологічно легені розправлені, дренаж видалений. 06.04.11 хвора виписана додому.

13.04.11 хвора повторно звернулась до КМКЛ № 17 з рецидивом пневмотораксу справа. Виконано торакоскопію, при якій не виявлено морфологічних змін на легені та діафрагмі. Дренаж видалений на 5-й день. 19.04.11 виписана додому. Від запропонованого оперативного лікування хвора відмовилась.

12.10.11 о 22:30 хвора звернулась до КМКЛ № 17 з 3-м епізодом пневмотораксу справа. Скарги на біль у грудній клітці, утруднене дихання, кашель з'явилися о 17:00 того ж дня. Виконано плевральну пункцію – евакуйовано 600 см<sup>3</sup> повітря, розрідження + 20 см вод. ст. утримує стійко. 13.10.11 рентгенологічно виявлено пневмоторакс справа. За результатами торакоскопії – на сухожильній частині діафрагми виявлено її фенестації в кількості 2 шт., розмірами 0,2x0,1 та 0,1x0,1 см. Хворій запропоновано оперативне лікування, від якого вона категорично відмовилась. 20.10.11 рентгенологічно легені розправлені, плевральний дренаж видалений.

До сьогодні в КМКЛ № 17 пацієнтка не зверталась.

*Проблема пневмотораксу у вагітних передбачає висвітлення трьох складових лікувально-діагностичного процесу, таких, як:*

1. Клініко-рентгенологічні методи діагностики.
2. Особливості лікування.
3. Особливості ведення пологів.

*Клініко-рентгенологічна діагностика пневмотораксу у вагітних.*

Клінічна картина пневмотораксу у вагітних не відрізняється від такої в інших груп пацієнтів і включає біль у грудній клітці, задишку і кашель. Наявність задишки впливає на тактику лікування (рівень доказовості D за системою GRADE) [4].

Тяжкі симптоми та ознаки дихальної недостатності можуть бути проявами напруженого пневмотораксу (рівень доказовості D) [4].

Під час фізикального обстеження можна виявити пальпаторно підшкірну емфізему, аускультативно – послаблення чи відсутність дихальних шумів.

У більшості лікарів існує хибне уявлення про небезпеку виконання рентгенівського знімка грудної клітки вагітній жінці. Поглинена доза рентгенівського опромінення плода під час виконання знімків грудної клітки матері у 2-х проєкціях становить  $7 \times 10^{-5}$  рад, а за період вагітності максимально допустимою дозою для плода є 5 рад [9]. Отже, вагітній можна зробити 1000 знімків грудної клітки (бажано після 8 тижня) без шкоди для плода. Додаткові методи інструментальної діагностики включають пульсоксиметрію і визначення рівня оксигенації капілярної крові матері (SatO<sub>2</sub>). Якщо SatO<sub>2</sub> вище 92 % при диханні атмосферним повітрям, то необхідності визначати газу крові немає [4].

Встановлено, що при вагітності потреба матері у кисні зростає на 20 %, а під час пологів – на 50 % [10].

Парціальний тиск кисню ( $PO_2$ ) у пуповинній вені становить 35–45 мм рт. ст., а тому будь-яке зменшення  $SaO_2$  у вагітної може бути потенційно небезпечним або навіть смертельним для плода [11]. В доступних нам літературних джерелах не виявлено діагностичної цінності інших лабораторних методів. Підозра на пневмоторакс у вагітної повинна бути верифікована рентгенівським знімком грудної клітки на вдиху (рівень доказовості А) [4].

Варто зазначити, що напружений пневмоторакс – це клінічний діагноз, і дренування плевральної порожнини й порятунок життя матері та плода мають передувати виконанню рентгенівського знімка. Клінічні симптоми напруженого пневмотораксу включають біль у грудній клітці, недостатність повітря, респіраторний дистрес, тахікардію, гіпотензію, відсутність дихальних шумів з однієї сторони, розширення вен ший, ціаноз (пізній симптом) [21].

За даними рентгенографії грудної клітки, пневмоторакс може бути класифікований як малий, великий або напружений. Дотепер, однак, не виявлено чіткої кореляції між об'ємом пневмотораксу та його клінічними проявами [4].

### Особливості лікування

Лікування пневмотораксу у вагітних передбачає 2 підходи:

1. Спостереження (з чи без аспірації повітря під час плевральної пункції).

2. Дренування плевральної порожнини в 4–5 міжребер'ї по передній – середній аксиллярній лінії [21].

За даними [18], серед 41 випадку пневмотораксу у вагітних у 22 % здійснювали спостереження, у 75 % – дренування плевральної порожнини, у 3 % – торакотомію.

Згідно з рекомендаціями [4], в допологовому періоді проводять спостереження та аспірацію повітря (рівень доказовості С) з подальшим виконанням відеоасистованого торакоскопічного хірургічного лікування (ВАТС) після народження дитини (рівень доказовості D).

Швидкість розсмоктування повітря в плевральній порожнині складає 1,25–2,2 % об'єму гемітораксу протягом 24 год за умови відсутності додаткового надходження повітря [12–14]. При інсуфляції кисню хворий швидкість розсмоктування повітря зростає в 4 рази [15].

Вагітність є одним з показань до хірургічного лікування пневмотораксу [4].

На сьогодні поширені методики міні-інвазивного хірургічного лікування вагітних з пневмотораксом (ВАТС,

ВАТС у свідомості під час вагітності [19]). Є публікації про успішні пологи після виконання ВАТС під час вагітності [3]. В доступних нам джерелах не виявлено даних про рецидив пневмотораксу після торакотомії та ВАТС у вагітних [16].

### Ведення пологів.

Серед описаного 41 випадку пневмотораксу у вагітних у 56 % випадків проводились пологи через природні родові шляхи, у 27 % – накладали акушерські щипці, у 12 % – виконували кесарів розтин, у 5 % – дані відсутні. При цьому не відмічено летальних випадків у породіль та описано лише 1 випадок смерті дитини на 11 тижні гестації [3].

В іншому дослідженні, яке включало 46 вагітних з пневмотораксом, пологи через природні родові шляхи проводились у 57 %, акушерські щипці накладали у 20 %, кесарів розтин виконували у 18 %. У 2-х випадках жінки народжували з плевральним дренажем [16].

Кесарів розтин виконують за акушерськими показаннями [17].

### Особливості післяпологового ведення.

Після пологів необхідно провести всебічне дообстеження хворої та встановити етіологію пневмотораксу, який був під час вагітності [20]. Специфічної профілактики пневмотораксу не існує.

**ВИСНОВКИ.** Пневмоторакс у вагітних становить високу загрозу життю матері та плода, що зумовлює актуальність своєчасної діагностики та правильного лікування цього захворювання. Діагностику напруженого пневмотораксу необхідно здійснювати на етапі клінічного обстеження, а лікувальні заходи повинні бути невідкладними та передувати рентгенологічному обстеженню. Рентгенівський знімок грудної клітки вагітної є безпечним для плода після 8-го тижня вагітності. Сучасні міні-інвазивні методики хірургічного лікування повинні розглядатись як метод вибору при лікуванні пневмотораксу у вагітних. Кесарів розтин виконують виключно за акушерськими показаннями.

Всебічне дообстеження породіллі в післяпологовому періоді необхідне для встановлення етіології пневмотораксу, який був під час вагітності, однак специфічних заходів з профілактики пневмотораксу дотепер не існує.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ** полягають у верифікації етіології пневмотораксу у вагітної, міні-інвазивного лікування пневмотораксу під час вагітності.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Should pregnant patient with a recurrent or persistent pneumothorax undergo surgery? / Nnamdi Nwaejike, Ehab Elbur, Kandadai S. Rammohan, Rajesh Shah // Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery. – 2013. – Vol. 17. – P. 988–990

2. Melton L. J. Incidence of spontaneous pneumothorax in Olmsted County, Minnesota: 1950–1974 / L. J. Melton, N. C. G. Hepper, K. P. Offord // Am. Rev. Respir. Dis. – 1987. – Vol. 29. – P. 1379–1382.

3. Lal A. Pneumothorax and pregnancy / A. Lal, G. Anderson, M. Cowen [et al.] // Chest. – 2007. – Vol. 132. – P. 1044–1048.

4. BTS Pleural Disease Guideline 2010 British Thoracic Society, Thorax, August. – 2010. – Vol. 65.

5. Independent risk factors for cumulative recurrence rate after first spontaneous pneumothorax / H. L. Lippert, O. Lund, S. Blegrad [et al.] // Eur. Respir. – 1991. – Vol. 4. – P. 324–331.

6. Spontaneous pneumothorax in chronic obstructive pulmonary disease: complications, treatment and recurrences // Eur. J. Respir. Dis. – 1987. – Vol. 71. – P. 365–371.

7. Bilateral primary spontaneous pneumothoraces postcaesarean section – another reason to avoid general anaesthesia in pregnancy / Aye CYL, D. McKean, A. Dark, S. A. Akinsola // BMJ CaseReports. – 2012. – Vol. 10. – P. 1136.

8. ESTS textbook of thoracic surgery // Medycyna Praktyczna. – 2014.

9. Toppenberg K. S. Safety of radiographic imaging during pregnancy / K. S. Toppenberg, D. A. Hill, D. P. Miller // *Am. Fam. Physician.* – 1999. – Vol. 59. – P. 1813–1818.
10. Management of spontaneous pneumothorax during pregnancy: case report and review of the literature / J. T. VanWinter, F. C. Nichols III, P. C. Pairolero [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings.* – 1996. – Vol. 71, No. 3. – P. 249–252.
11. Leontic E. A. Respiratory disease in pregnancy / E. A. Leontic // *Medical Clinics of North America.* – 1977. – Vol. 61, No. 1. – P. 111–128.
12. Flint K. Conservative management of spontaneous pneumothorax / K. Flint, A. H. Al-Hillawi, N. M. Johnson // *Lancet.* – 1984. – P. 687–688.
13. Kircher L. T. Jr. Spontaneous pneumothorax and its treatment / L. T. Jr. Kircher, R. L. Swartzel // *JAMA.* – 1954. – Vol. 155. – P. 24–29.
14. Estimating the rate of reexpansion of spontaneous pneumothorax by a formula derived from computed tomography volumetry studies / A. M. Kelly, J. Loy, A. Y. L. Tsang [et al.] // *Emerg. Med. J.* – 2006. – Vol. 23. – P. 780–782.
15. Northfield T. C. Oxygen therapy for spontaneous pneumothorax / T. C. Northfield // *BMJ.* – 1971. – Vol. 4. – P. 86–88.
16. A case of recurrent spontaneous pneumothorax during pregnancy treated with videoassisted thoracoscopic surgery / N. Nwaejike, P. Aldam, T. Pulimood [et al.] // *BMJ Case Reports.* – 2012. – Vol. 10. – P. 1136.
17. Pneumothorax and pneumomediastinum in pregnancy / S. Sathiyathan, K. Jeyanthan, G. Furtado, R. Hamid // *A Case Report Obstet. Gynecol. Int.* – 2009. – Vol. 18.
18. Spontaneous pneumothorax during pregnancy / L. Gorospe, S. Puente, C. Madrid [et al.] // *South Med. J.* – 2002. – Vol. 95. – P. 555–558.
19. Awake videothoracoscopic surgery for intractable pneumothorax in pregnancy by using a singleportal plus puncture / Ken Onodera, Masafumi Noda, Yoshinori Okadaand, Takashi Kondo // *Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery.* – 2013. – Vol. 17. – P. 438–440.
20. Spontaneous pneumothorax in the third trimester of pregnancy / Abriel Avital, Ori Galante, Joel Baron, Alexander Smoliakov [et al.] // *BMJ Case Rep.* – 2009.
21. *Atls student course manual: advanced trauma life support 9th ed.* Edition American College of Surgeons; September 1, 2012.

## REFERENCES

1. Nwaejike, N., Elbur, E., Rammohan, K., & Shah, R. (2013). Should pregnant patient with a recurrent or persistent pneumothorax undergo surgery? *Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery, 17*, 988-990.
2. Melton, L.J., Hepper, N.C.G., & Offord, K.P. (1987). Incidence of spontaneous pneumothorax in Olmsted County, Minnesota: 1950-1974. *Am. Rev. Respir. Dis., 137*(9-1382).
3. Lal, A., Anderson, G., & Cowen, M. (2007). Pneumothorax and pregnancy. *Chest, 132*, 1044-1048.
4. *BTS Pleural Disease Guideline 2010* British Thoracic Society, Thorax, August, 2010, 65.
5. Lippert, H.L., Lund, O., & Blegrad, S. (1991). Independent risk factors for cumulative recurrence rate after first spontaneous pneumothorax. *Eur. Respir. J., 4*, 324-331.
6. Videm, V., Pillgram-Larsen, J., Ellingsen, O., Andersen, G., & Ovrum, E. (1987). Spontaneous pneumothorax in chronic obstructive pulmonary disease: complications, treatment and recurrences. *Eur. J. Respir. Dis., 71*, 365-371.
7. Aye, C.Y.L., McKean, D., Dark, A., & Akinsola, S.A. (2012). Bilateral primary spontaneous pneumothoraces post caesarean section – another reason to avoid general anaesthesia in pregnancy. *BMJ Case Reports, 10*, 1136.
8. *ESTS textbook of thoracic surgery.* (2014). Medycyna Praktyczna.
9. Toppenberg, K.S., Hill, D.A., & Miller DP. (1999). Safety of radiographic imaging during pregnancy. *Am. Fam. Physician., 59*, 1813-1818.
10. VanWinter, J.T., Nichols, F.C. III, Pairolero, P.C., Ney, J.A., & Ogburn, Jr P.L. (1996). Management of spontaneous pneumothorax during pregnancy: case report and review of the literature. *Mayo Clinic Proceedings, 71*, 249-252.
11. Leontic, E.A. (1977). Respiratory disease in pregnancy. *Medical Clinics of North America, 61* (1), 111-128.
12. Flint, K., Al-Hillawi, A.H., & Johnson, N.M. (1984). Conservative management of spontaneous pneumothorax. *Lancet*, 687-688.
13. Kircher, L.T. Jr., & Swartzel, R.L. (1954). Spontaneous pneumothorax and its treatment. *JAMA, 155*, 24-29.
14. Kelly, A.M., Loy, J., & Tsang, A.Y.L. (2006). Estimating the rate of reexpansion of spontaneous pneumothorax by a formula derived from computed tomography volumetry studies. *Emerg. Med. J., 23*, 780-782.
15. Northfield, T.C. (1971). Oxygen therapy for spontaneous pneumothorax. *BMJ, 4*, 86-88.
16. Nwaejike, N., Aldam, P., Pulimood, T., Giles, R., Brockelsby, J., Fuld, J., Hughes, J., & Coonar, A. (2012). A case of recurrent spontaneous pneumothorax during pregnancy treated with videoassisted thoracoscopic surgery. *BMJ Case Reports, 10*.
17. Sathiyathan, S., Jeyanthan, K., Furtado, G., & Hamid, R. (2009). Pneumothorax and pneumomediastinum in pregnancy: a case report. *Obstet. Gynecol. Int., 18*.
18. Gorospe, L., Puente, S., & Madrid, C. (2002). Spontaneous pneumothorax during pregnancy. *South Med. J., 95*, 555-558.
19. Onodera, K., Noda, M., Okadaand, Y., & Kondo, T. (2013). Awake videothoracoscopic surgery for intractable pneumothorax in pregnancy by using a singleportal plus puncture. *Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery, 17*, 438-440.
20. Avital, A., Galante, O., Baron, J., Smoliakov, A., Heimer, D., & Avnun, L. (2009). Spontaneous pneumothorax in the third trimester of pregnancy. *BMJ Case Rep.*
21. *Atls Student Course Manual: Advanced Trauma Life Support 9th ed.* Edition American College of Surgeons; September 1, 2012.

Отримано 12.01.17

©Г. М. Чорненька, І. В. Корда, Я. Я. Боднар

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

## ОСОБЛИВОСТІ ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЇ СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ ТА СТРУКТУРНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ ЕНДОМЕТРІЯ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ІЗ ПЕРВИННИМ І ВТОРИННИМ НЕПЛІДДАМ

**Мета дослідження** – з'ясувати характерні особливості структурних трансформацій ендометрія за умов коморбідності в жінок репродуктивного віку із первинним та вторинним непліддям.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз медичних карт та патоморфологічного дослідження біопсій ендометрія жінок репродуктивного віку із діагностованим непліддям. Дизайн обстеження включав гінекологічне, загальноклінічне та профільні інструментальні й лабораторні дослідження, результати патоморфологічного дослідження. Вивчали дані анамнезу, репродуктивної функції, гінекологічних захворювань, соматичного статусу.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Усі жінки обстежені в умовах стаціонару. У 65,7 % пацієнток діагностовано первинне непліддя і в 34,3 % – вторинне. Патологічні зміни ендометрія, а саме залозиста гіперплазія, стромально поліпозна трансформація, ендометрити, зареєстровані у 55,6 % серед жінок із первинним непліддям та в 71,4 % – у жінок із вторинним непліддям. Частка ж невстановленого причинного фактора суттєво не відрізнялася в обох групах обстежуваних і становила 0,4 % і 0,6 %. Структура патологій функціонального шару матки при вторинному неплідді морфологічно відрізнялася ознаками більш вираженої проліферативної активності залозистих структур при залозистих гіперплазіях, залозистого і стромального компонентів при поліпах ендометрія та вираженістю проявів хронічного запалення, тоді як при первинному неплідді ознаки проліферативної активності ендометрія були менш вираженими, за винятком тих, що розвинулися за умов тиреопатій. Зважаючи на той факт, що, за результатами наших досліджень, у більшості жінок із вторинним непліддям (81,2 % обстежуваних) зустрічалася екстрагенітальна патологія та перевагу мали тиреопатії, вважаємо доцільним подальше поглиблене вивчення особливостей ендометріальної трансформації у жінок із непліддям та їх можливого зв'язку із порушеннями роботи щитоподібної залози.

**Висновки.** Морфофункціональний стан слизової матки слід вважати ендометріальним фактором складової при плануванні вагітності. У структурі коморбідності у пацієнток із вторинною непліддістю переважає відсоток патології щитоподібної залози. У жінок із тиреопатіями переважно діагностуються проліферативна залозисто-стромальна поліпозна трансформація ендометрія, а також від двох до трьох випадків викиднів у різні терміни вагітності. До особливості ремоделювання ендометрія за умов поліморбідності доцільно віднести високу частоту залозисто-кістозної гіперплазії та залозисто-стромальної трансформації.

**Ключові слова:** первинне непліддя; вторинне непліддя; репродуктивний вік; коморбідність; ендометрій.

### ОСОБЕННОСТИ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ И СТРУКТУРНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ПЕРВИЧНЫМ И ВТОРИЧНЫМ БЕСПЛОДИЕМ

**Цель исследования** – выяснить характерные особенности структурных трансформаций эндометрия в условиях коморбидности у женщин репродуктивного возраста с первичным и вторичным бесплодием.

**Материалы и методы.** Проведен анализ медицинских карт и патоморфологического исследования биопсий эндометрия женщин репродуктивного возраста с диагностированным бесплодием. Дизайн обследования включал гинекологическое, общеклинические и профильные инструментальные и лабораторные исследования, результаты патоморфологического исследования. Изучались данные анамнеза, репродуктивной функции, гинекологических заболеваний, соматического статуса.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Все женщины обследованы в условиях стационара. В 65,7 % пациенток диагностировано первичное бесплодие и в 34,3 % – вторичное. Патологические изменения эндометрия, а именно железистая гиперплазия, стромально полипозная трансформация, эндометриты, зарегистрированные в 55,6 % среди женщин с первичным бесплодием и в 71,4 % – у женщин с вторичным бесплодием. Доля же неустановленного причинного фактора существенно не отличалась в обеих группах обследуемых и составила 0,4 % и 0,6 %. Структура патологий функционального слоя матки при вторичном бесплодии морфологически отличалась признаками более выраженной пролиферативной активности железистых структур при железистых гиперплазиях, железистого и стромального компонентов при полипах эндометрия и выраженностью проявлений хронического воспаления, тогда как при первичном бесплодии признаки пролиферативной активности эндометрия были менее выраженными, исключая развившихся в условиях тиреопатий. Учитывая тот факт, что, по результатам наших исследований, у большинства женщин с вторичным бесплодием (81,2 % обследованных) встречалась экстрагенитальная патология и преимущество имели тиреопатии, считаем целесообразным дальнейшее углубленное изучение особенностей эндометриальной трансформации у женщин с бесплодием и их возможной связи с нарушениями работы щитовидной железы.

**Выводы.** Морфофункциональное состояние слизистой матки следует считать эндометриальным фактором составляющей при планировании беременности. В структуре коморбидности у пациенток с вторичным бесплодием преобладает процент патологии щитовидной железы. У женщин с тиреопатиями преимущественно диагностируются пролиферативная железисто-стромальная полипозная трансформация эндометрия, а также от двух до трех случаев выкидышей в разные сроки беременности. К особенностям ремоделирования эндометрия в условиях полиморбидности целесообразно отнести высокую частоту железисто-кистозной гиперплазии и железисто-стромальной трансформации.

**Ключевые слова:** первичное бесплодие; вторичное бесплодие; репродуктивный возраст; коморбидность; эндометрий.



**FEATURES OF EXTRA-SOMATIC DISEASES AND STRUCTURAL TRANSFORMATION OF THE ENDOMETRIUM OF WOMEN IN REPRODUCTIVE AGE WITH PRIMARY AND SECONDARY INFERTILITY**

**The aim of the study** – to determine the characteristics of endometrium structural transformations with conditions of comorbidity of women in reproductive age with primary and secondary infertility.

**Materials and Methods.** Analysis of medical cases and endometrial biopsies pathomorphological research of women of reproductive age was diagnosed with infertility. Research design included gynecological, general and specialized clinical laboratory and instrumental researches. We studied an anamnesis, reproductive function, gynecological diseases, somatic status.

**Results and Discussion.** All women were examined in a hospital. 65.7 % of patients were diagnosed with primary infertility and 34.3 % – with secondary. Pathological changes in the endometrium, such as glandular hyperplasia, stromal polypous transformation, endometritis, registered in 55.6 % of women with primary infertility and 71.4 % in women with secondary infertility. The share of unknown causal factors did not differ significantly in both groups of subjects and was 0.4 % and 0.6 %. The abnormalities structure of functional layer of the uterus with secondary infertility was different morphologically by issues of a more pronounced glandular structures proliferative activity in cases of glandular hyperplasia, glandular and stromal components in cases of endometrial polyps and severity of chronic inflammation, whereas in cases of primary infertility issues of endometrium proliferation activity was less expressed, except of one's evolved under thyreopathy conditions. Given the fact that as the results of our research most women with secondary infertility had extragenital pathology (81.2 % of patients) and mostly thyreopathy we should consider appropriate to further better understanding of endometrial transformation in women with infertility and their possible impact with violations of the thyroid gland.

**Conclusions.** The functional state of endometrium should be considered when pregnancy is planning. The structure of comorbidity in patients with secondary infertility predominant percentage of thyroid pathology. Women with thyreopathy were mostly diagnosed with primarily glandular proliferation, endometrial stromal polypous transformation, as well as two to three cases of abortions in various stages of pregnancy. The special issue of endometrial remodeling in polymorbing conditions advisable to include high frequency of glandular-cystic hyperplasia and glandular-stromal transformation.

**Key words:** primary infertility; secondary infertility; reproductive age; comorbidity; endometrium.

**ВСТУП.** Однією із важливих медико-соціальних проблем сьогодення є з'ясування етіології і патогенезу жіночого непліддя [5, 7]. Саме у цьому напрямку працює більшість гінекологів, репродуктологів та патогістологів. Причинних факторів жіночої неплідності чимало, велику роль у її розвитку відіграють маткові чинники, адже патологія порожнини матки та ендометрія виявляється у 78,0 % жінок із порушеннями фертильності [1]. Згідно з дослідженнями В. Бриня [1], встановлено, що при неплідності і регулярному менструальному циклі функціональний шар матки відповідає фазі циклу лише у 22,9 % жінок. У більшості випадків домінують гіперпластичні процеси ендометрія (поліпи – у 38,9 %, гіперплазія – у 19,6 % випадків) [1]. О. Парницька [2], при дослідженні біоптатів ендометрія жінок із невдалою спробою лікування методом екстракорпорального запліднення та наступним перенесенням ембріона в порожнину матки, виявила різні патологічні стани: просту гіперплазію, поліпи, дисинхронний розвиток. Методом скануючої електронної мікроскопії слизової матки відмічено, що в жінок із гіперпластичними процесами наявні ознаки різного роду патологічних змін циліарних клітин, що може створювати механічну перешкоду для імплантації ембріона [2]. У зв'язку з цим зрозумілою стає важливість морфофункціонального дослідження стану ендометрія для успішної імплантації і роль патологічних змін слизової оболонки матки у формуванні дефектів імплантації, неплідності та ранніх втрат вагітності [3]. Перед імплантацією у тканинах, що складають секреторний ендометрій, зокрема: залозистий і покривний епітелій, стромальні клітини і судини, позаклітинний матрикс, відбуваються різноманітні морфологічні, клітинні й молекулярні зміни, деякі з них є дуже нетривалими [4]. На даний час відомо, що розвитку гіперпластичних процесів ендометрія у більшості випадків сприяють гормональні порушення [2, 5], що може викликати розлади репродуктивності у жінок. Так, при дослідженні функціонального шару матки жінок репродуктивного віку із ендокринними

порушеннями та ендокринним непліддям у пацієнток за умов гіперпролактинемії спостерігали розвиток залозистих поліпів, переважно проліферативного типу [8]. Аналіз літературних джерел засвідчує, що в патогенезі непліддя суттєве значення належить порушенню морфофункціонального стану ендометрія [1–4]. Водночас морфологічні особливості трансформації ендометрія в жінок із непліддям, у тому числі за умов коморбідності, розкриті недостатньо.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – з'ясувати характерні особливості структурних трансформацій ендометрія за умов коморбідності в жінок репродуктивного віку із первинним та вторинним непліддям.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Проведено аналіз 32 медичних карт та патоморфологічного дослідження біопсій ендометрія жінок репродуктивного віку із діагностованим непліддям. Середній вік обстежуваних становив (33±10) років. Дизайн обстеження включав гінекологічне, загальноклінічне та профільні інструментальні та лабораторні дослідження, результати патоморфологічного дослідження. Вивчали дані анамнезу, репродуктивної функції, гінекологічних захворювань, соматичного статусу, умов побуту та праці.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Усі жінки обстежені в умовах стаціонару. У 21 (65,7 %) пацієнтки діагностовано первинне непліддя і в 11 (34,3 %) – вторинне. Тривалість непліддя, як первинного, так і вторинного, становила від одного до дев'яти років. Із лікувально-діагностичною метою 21 жінці виконано гістероскопію з біопсією ендометрія та 11 – гістероскопію з поліпектомією. Екстрагенітальна патологія зареєстрована у 81,2 % обстежених. Середній вік становлення менархе в жінок із первинним і вторинним непліддям складав (13±1,9) року.

Жінок із непліддям розподілили на дві групи: I група – жінки із первинним непліддям, II – із вторинним.

Ретроспективним аналізом медичних карт пацієнток встановлено: серед жінок I групи частота непліддя труб-

но-перитонеального генезу становить 44,4 %, а в жінок із вторинним непліддям – 28,6 %. Водночас патологічні зміни ендометрія, а саме залозиста гіперплазія, стромально поліпозна трансформація, ендометрити, зареєстровані у 55,6 % серед жінок із первинним непліддям та в 71,4 % у жінок із вторинним непліддям. Частка ж невстановленого причинного фактора суттєво не відрізнялася в обох групах обстежуваних і становила 0,4 % і 0,6 %.

При гістологічному дослідженні біоптатів ендометрія залозисто-кістозна гіперплазія характеризувалася потовщенням функціонального шару. Залозисті крипти у помірній кількості різноманітної конфігурації: штопороподібні, округлі, звивисті, кістозно-розширені із еозинофільним гомогенним вмістом. Розташування залоз довільне, дещо хаотичне. Відмежування залозистих крипти чітке, стінки часом стоншені або розірвані із переходом однієї в іншу. Стінка залоз вистелена призматичним епітелієм із різко-базофільною цитоплазмою та різними апікальними краями. Ядра епітеліоцитів із численними мітозами дислоковані хаотично, на різних рівнях клітин. Ядерно-цитоплазматичне відношення збільшене на користь ядра. Стромальних клітин багато із значними типовими мітозами. Велика кількість аргірофільних волокон, місцями крововиливи та виражена колагенізація волокнистих структур. Щодо судин, то візуалізувалися поодинці, із розширеними просвітами та стоншеними стінками судини.

Стромально-поліпозна трансформація ендометрія теж гістологічно характеризувалася значним потовщенням функціонального шару за рахунок великої кількості залозистих крипти фестончастої форми із значно розширеним просвітом та чіткими межами, що мають хаотичне просторове розташування. У морфології епітеліальної структури мав перевагу проліферативний індіферентний тип епітелію, місцями зустрічався і секреторний. Секреторно-модифіковані клітини мали змінені нерівні апікальні краї та зміщене в сторону цитоплазми ядерно-цитоплазматичне відношення. Структурна організація строми таких поліпів характерна різноманітними (переважно веретеноподібними, рідше – круглої або овальної форми) клітинами із гіперхромними ядрами й численними мітозами та наявністю тонковолокнистої аргірофільної сітки. Фіброзно-судинна «ніжка» у своєму складі має кілька незалежних товстостінних судин, які не галузяться при виході із «ніжки» поліпа.

Хронічний ендометрит характеризувався різко вираженою лімфоцитарно-плазмоцитарною інфільтрацією строми. Залозисті структури звивисті, з широким просвітом, побудовані із секреторно змінених клітин – нерівні апікальні краї з ознаками апокринової секреції в просвіт залоз, відмічалася висока мітотична активність у везикулярних базальних ядрах. Строма васкуляризована, із ознаками вираженого вогнищевого фіброзу та набряку. Щодо особливостей судинного пучка, то тут візуалізувалися ознаки склеротичних змін стінок спіральних ендометріальних артерій, які по суті являють собою наслідки тривалого хронічного запалення.

Слід зазначити також, що структура патологій функціонального шару матки при вторинному неплідді морфологічно відрізнялася ознаками більш вираженої проліферативної активності залозистих структур при залозистих гіперплазіях, залозистого і стромального ком-

понентів при поліпах ендометрія та вираженістю проявів хронічного запалення, тоді як при первинному неплідді ознаки проліферативної активності ендометрія були менш вираженими, за винятком тих, що розвинулися за умов тиреопатій. Зважаючи на той факт, що, за результатами наших досліджень, у більшості жінок із вторинним непліддям зустрічалася екстрагенітальна патологія та перевагу мали тиреопатії, вважаємо доцільним подальше поглиблене вивчення особливостей ендометріальної трансформації в жінок із непліддям та їх можливого зв'язку із порушеннями роботи щитоподібної залози.

Отже, можна вважати, що в обстежених жінок обох груп важливим фактором ризику порушення репродуктивної функції жінки є високий відсоток патологічного ремоделювання ендометрія. Водночас відмічено, що при вторинному неплідді патологія ендометрія зустрічається із більшою частотою, ніж трубно-перитонеальний фактор. При первинному неплідді спостерігається відносно невелика відмінність між причинно-наслідковими процесами. Проте зазначене гіпотетичне твердження слід вважати неповним без врахування супутньої соматичної патології.

З метою вирішення зазначеного завдання обстежувані розподілені на дві клінічні групи: I група – 26 (81,2 %) жінок із наявною супутньою екстрагенітальною соматичною патологією і II група – 6 (18,8 %) пацієнток без супутньої патології. За умови наявної екстрагенітальної супутньої соматичної патології первинне непліддя діагностовано в 70,0 % випадків, вторинне – у 30 %. У II групі обстежених різниця між частотою первинного та вторинного непліддя становила 0,7 %.

Складовими екстрагенітальної соматичної патології діагностовані такі нозології: дев'ять (34,6 %) випадків тиреопатій (у двох випадках на ґрунті аутоімунного тиреоїдиту, у п'яти на ґрунті гіпотиреозу і у двох на ґрунті дифузного токсичного зоба), сім (26,9 %) хронічних захворювань органів травлення – п'ять клінічно підтверджених хронічних гастритів та два хронічних гепатити, сім (26,9 %) – вегетосудинної дистонії за гіпертонічним типом та два (7,7 %) за гіпотонічним типом, один (5,9 %) – хронічного гломерулонефриту. Окрім зазначеного, у семи пацієнток (26,9 %) непліддя супроводжувалось поєднанням гінекологічної патології. Так, у двох жінки із вторинним непліддям та однієї із первинним зустрічався склерополікістоз яєчників, у двох випадках діагностовано ендометріодні кісти яєчників, що супроводжували вторинне непліддя, в одному – субмукозна фіброміома та в одному випадку – дисплазія шийки матки, що також мали місце в жінок із вторинним непліддям. Шість пацієнток раніше лікувалися з приводу запальних захворювань органів малого таза, з них по три випадки за умови первинного та вторинного непліддя.

Таким чином, із даного аналізу випливає, що в жінок найбільш частою екстрагенітальною соматичною патологією при неплідді є тиреопатії, які частіше зустрічаються серед пацієнток із вторинним непліддям. Цю особливість, найбільш ймовірно, можна пояснити характером вибірки обстежених жінок, тобто всі вони проживають на йододефіцитній території, до якої відноситься Тернопілля. Аналізуючи структуру екстрагенітальної патології в жінок репродуктивного віку із непліддям, бачимо, що при вторинному неплідді частота її виникнення вища, ніж у жінок із первинною формою порушення фертильності.

Морфологічний характер ендометріальної патології при наявності супутніх соматичних хвороб теж мав свої особливості. Так, у пацієнток із тиреопатіями у 77,7 % гістологічно діагностовано проліферативний залозисто-стромальний поліп у поєднанні із хронічним ендометриом і в 22,3 % – залозисту гіперплазію. Характерно, що структура поліпа, окрім виражених проліферативних змін, відрізнялася ще й ознаками виразкування та наявністю численних діapedезних крововиливів.

У наш час встановлено, що розвиток гіперпластичних процесів ендометрія у більшості випадків зумовлений гормональними порушеннями, зокрема з тривалою дією естрогенів за відсутності впливу прогестинів [2, 5], що може викликати розлади репродуктивності в жінок. Зазначене положення стверджується і нашими дослідженнями, які вказують на великий відсоток гіперпластичної трансформації ендометрія в жінок з тиреопатіями.

Останні дослідження дали можливість встановити, що матковим чинникам теж належить велика роль у розвитку неплідності. Так, у своїй роботі А. Феськов [8] при дослідженні ендометрія жінок репродуктивного віку із ендокринними порушеннями та ендокринним непліддям відмітив у 30 % пацієнток із підвищеним вмістом пролактину у сироватці крові розвиток залозистих поліпів, переважно проліферативного типу. Залозисті утворення були із ознаками вогнищевої або дифузної проліферації епітелію залозистих крипт, часто із формуванням багаторядних епітеліальних структур; в окремих залозах – псевдососочкові епітеліальні проліферати. Залозисті крипти, як правило, розташовувались хаотично, відмічалось збільшення кількості залоз. У стромі таких залоз визначалася ніжноволокниста сполучна тканина, яка при забарвленні за Малорі набувала синюватого відтінку [8]. Не виключено, що гіперпролактинемія могла бути проявом дисфункції щитоподібної залози чи іншого походження та автор не вказує на соматичний статус обстежува-

них жінок. Згідно з даними наших досліджень біоптатів ендометрія у всіх пацієнток із тиреопатіями мали місце внутрішньоматкові патологічні процеси, з них у 77,7 % гістологічно діагностовано проліферативний залозисто-стромальний поліп і в 22,3 % – залозисту гіперплазію. Структура поліпа мала виражені проліферативні зміни та ознаки виразкування із численними діapedезними крововиливами.

У літературних джерелах наявні повідомлення, що поряд із естрогензалежною клітинною проліферацією, молекулярною основою патогенезу гіперпластичних і неопластичних захворювань органів репродукції суттєве значення належить туморогенному сигнальному каскаду, імунній та генетичним факторам [6], що також потребує подальшого поглибленого вивчення.

**ВИСНОВКИ.** 1. Висновок морфологічного дослідження біопсій ендометрія слід вважати як ендометріальний фактор та важливу складову при плануванні вагітності.

2. У структурі коморбідності у пацієнтів із вторинною неплідністю переважають захворювання щитоподібної залози.

3. У жінок із тиреопатіями переважно діагностується проліферативна залозисто-стромальна та поліпозна трансформація функціонального шару матки, а також від двох до трьох випадків викиднів на різних термінах вагітностей.

4. У жінок з наявністю поліморбідного стану морфологічна трансформація слизової оболонки матки переважно проявляється розвитком залозисто-кістозної гіперплазії ендометрія та проліферуючих залозисто-стромальних поліпів.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Потребує подальшого поглибленого вивчення питання структурної трансформації функціонального шару матки в жінок репродуктивного віку за умов супутньої ендокринної патології.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бринь В. М. Маткові чинники неплідності: діагностика та лікування (огляд літератури) / В. М. Бринь, М. Г. Бринь // Медицина транспорту України. – 2005. – № 1. – С. 91–95.
2. Парницька О. І. Порушення формування «вікна імплантації» у пацієнток із гіперпластичними процесами ендометрія / О. І. Парницька // Патологія. – 2013. – № 3 (29). – С. 12–15.
3. Nikas G. Endometrial receptivity: changes in cell-surface morphology / G. Nikas // Semin. Reprod. Med. – 2000. – Vol. 18. – P. 229–235.
4. Ozturk S. Particular functions of estrogen and progesterone in establishment of uterine receptivity and embryo implantation / S. Ozturk, R. Demir // Histol. Histopathol. – 2010. – Vol. 25, № 9. – P. 1215–1228.

5. Дахно Ф. В. Безпліддя в Україні: аналіз ситуації / Ф. В. Дахно // Здоров'я України. – 2011. – № 4. – С. 10.
6. Демидова Е. М. Роль матриксних белков, цитокинов і факторів ангиогенеза маточно-плацентарного комплексу в регуляції імплантації і плацентации / Е. М. Демидова, Л. М. Самоходская, В. И. Радзинский // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 5–10.
7. Загребельная И. В. Современные аспекты патогенеза и лечения эндокринного бесплодия / И. В. Загребельная // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 55–59.
8. Феськов А. М. Гистологические особенности эндометрия у женщин с эндокринным бесплодием / А. М. Феськов // Український медичний часопис. – 2000. – № 1 (15). – С. 120–123.

#### REFERENCES

1. Bryn, V.M., & Bryn, M.H. (2005). Matkovi chynnyky neplidnosti: diahnostryka ta likuvannia (ohliad literatury) [Uterine infertility factors: diagnosis and treatment (literature review)]. *Medytsyna transportu Ukrainy – Medical Transport of Ukraine*, 1, 91-95 [in Ukrainian].

2. Parnytska, O.I. (2013). Porushennia formuvannia «vikna implantatsii» u patsiientok iz hiperplastychnymy protsesamy endometrii [Deviation of forming a "window of implantation" in patients with hyperplasia prosthesis of endometrium]. *Patologiya – Pathology*, 3, (29), 12-15 [in Ukrainian].

3. Nikas, G. (2000). Endometrial receptivity: changes in cell-surface morphology. *Semin. Reprod. Med.* (18), 229-235.

4. Ozturk, S., & Demir R. (2010). Particular functions of estrogen and progesterone in establishment of uterine receptivity and embryo implantation. *Histol. Histopathol.*, (25), 9, 1215-1228.

5. Dakhno, F.V. (2011). Bezpliddia v Ukraini: analiz sytuatsii [Infertility in Ukraine: situation analysis]. *Zdorovia Ukrainy – Health of Ukraine*, 4, 10. Kyiv [in Ukrainian].

6. Demidova, E.M., Samokhodskaya, L.M., & Radzinskiy, V.I. (2007). Rol matriksnykh belkov, tsytokinov i faktorov angiogeneza matochno-platsentarnogo kompleksa v regulyatsii implantatsii i platsentatsii [The role of matrix proteins, cytokines and angiogenesis factors of the utero-placental complex in

the regulation of implantation and placentation]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 3, 5-10 [in Russian].

7. Zagrebelnaya, I.V. (2010). Sovremennye aspekty patogeneza i lecheniya endokrynogo besplodiya [Modern aspects of pathogenesis and treatment of endocrine infertility]. *Mezhdunarodnyy Meditsynskiy zhurnal – International Medical Journal*, 1, 55–59 [in Ukrainian].

8. Feskov, A.M. (2000). Gistologicheskie osobennosti endometriya u zhenshchin s endokrynnym besplodiem [Histological issues of endometrium of women with endocrine infertility]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys – Ukrainian Medical Journal*, 1, (15), 120-123 [in Ukrainian].

Отримано 02.03.17

УДК 618.2-082 + 616.14-007.64 + 616-06 + 618.4  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.2.8046

©O. M. Makarchuk, V. B. Dziombak

Ivano-Frankivsk National Medical University

## CHARACTERISTICS OF REPRODUCTIVE POTENTIAL IN WOMEN WITH A DISORDER OF MENSTRUAL FUNCTION REGULARIZATION IN ANAMNESIS TAKING INTO ACCOUNT BODY MASS INDEX

**The aim of the study** – to assess the reproductive potential and peculiarities of the pregnancy and childbirth in women with a variation of body mass index and a disorder of menstrual function regularization.

**Materials and Methods.** An examination of 110 women with a disorder of menstrual function regularization in anamnesis (the main study group), starting from the preconception preparation stage, using clinical, laboratory, microbiological, sonographic (ultrasound and dopplerometric), hormonal and statistical research methods have been carried out. Three groups have been formed: comparison group, which included 24 patients with normal mass-and-height index (BMI = 18.5–24.9), the first study group – 41 women with excess body weight and the second study group – 45 patients with deficit of body weight (BMI <18.5 kg / m<sup>2</sup>). The control group included 20 practically healthy women.

**Results and Discussion.** In most women with a deficit of body weight, a delayed puberty, sexual infantilism, a disorder of menstrual function regularization by type of algodismenorrhea and dysfunctional uterine bleeding have been diagnosed, while women with overweight suffered from polycystic ovary syndrome or menstrual disturbances by type of oligoovulation with episodes of secondary amenorrhea. The assessment of a "family portrait" and analysis of abstract of outpatient medical records of a child's development made it possible to mark the preterm births in 12.72 % of cases, and newborns with low birth weight – in 35.45 % of observations. Also, the heterogeneity in physical development of women of the main group was found: macrosomatic harmonious development (28.18 %), disharmonious development (14.54 %), microsomatic harmonious development (23.63 %), mesosomatic harmonious development (33.63 %). In the group of patients with overweight, primiparas who were pregnant again, accounted for two-thirds of all examined patients. Pelvic surgeries, medical abortions and instrumental interventions were noted in 29.26 % of cases, premature spontaneous miscarriages – in 8.76 %, preterm labor – in 21.95 %, primary infertility – in 12.19 %. A more pronounced decline in reproductive capacity was commonly found in women of the second group with a deficit of body weight. Primary or secondary infertility was diagnosed in 35.55 % of patients; pregnancy in women of the second group occurred during the first year of regular sexual life (17.77 %), during the second year – in 24.44 %, 28.88 % of women became pregnant after hormonal correction or after applying the assisted reproductive technologies.

**Conclusions.** The analysis of reproductive potential demonstrated a high percentage of primary infertility, hormonal induction of ovulation, the use of assisted reproductive technologies, and a large number of obstetric complications and pathological childbirths without a significant difference in the groups. However, differences in the structure of gestational and delivery complications with predominance of habitual noncarrying of pregnancy and surgical delivery in women with a deficit of body mass and increasing preeclampsia, placental dysfunction and postpartum complications in patients with overweight should be noted.

**Key words:** disorder of menstrual function regularization; deficit of body weight; obesity; reproductive potential; pregnancy course.

### ОСОБЛИВОСТІ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ В ЖІНОК ІЗ ПОРУШЕННЯМ СТАНОВЛЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ В АНАМНЕЗІ ІЗ ВРАХУВАННЯМ ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА

**Мета дослідження** – оцінити репродуктивний потенціал та особливості перебігу вагітності і пологів у жінок із відхиленням індексу маси тіла та порушенням становлення менструальної функції.

**Матеріали та методи.** Проведено обстеження і динамічне спостереження за станом 110 жінок із порушенням становлення менструальної функції в анамнезі (основна група), розпочинаючи з етапу прегравідарної підготовки, із використанням загальноклінічних, лабораторних, мікробіологічних, ехографічних (ультразвукових та доплерометричних), гормональних і статистичних методів дослідження. Сформовано три групи: групу порівняння, куди ввійшли 24 пацієнтки із нормальним вагостатистичним індексом (ІМТ=18,5–24,9), першу досліджувану групу – 41 жінка із надмірною вагою тіла та другу досліджувану групу – 45 осіб із дефіцитом маси тіла (ІМТ <18,5 кг/м<sup>2</sup>). У контрольну групу включили 20 практично здорових пацієнток.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У жінок із дефіцитом маси тіла виявлено у більшій частці затримку статевого розвитку, статевий інфантилізм, порушення становлення менструальної функції за типом альгодисменореї та дисфункціональних маткових кровотеч, тоді як у жінок із надмірною масою тіла діагностовано синдром полікістозних яєчників, або порушення менструальної функції за типом олігоовуляції з епізодами вторинної аменореї. Оцінка «сімейного портрета» та аналіз виписок із амбулаторних карт розвитку дитини дозволили відмітити народження недоношеними у 12,72 % випадках, маловаговими – у 35,45 % спостережень. Також була встановлена різноманітність у фізичному розвитку жінок основної групи: макросоматичний гармонійний розвиток відмічено у 28,18 %, дисгармонійний – у 14,54 %, мікросоматичний гармонійний розвиток – 23,63 %, мезосоматичний гармонійний – 33,63 %. У групі пацієнток із надмірною вагою повторно вагітні першонароджуючі становили дві третини від усіх обстежених пацієнток, операції на органах малого таза, медичні аборти та інструментальні втручання відмітили у 29,26 %, ранні самовільні викидні – у 8,76 %, передчасні пологи та невиношування – у 21,95 %, первинне безпліддя – 12,19 %. Для жінок другої групи із дефіцитом маси тіла було характерним більш виражене зниження репродуктивного потенціалу. Безпліддя первинне чи вторинне діагностовано у 35,55 % спостережень, вагітність у жінок другої групи настала протягом першого року регулярного статевого життя у 17,77 %, на другому році – у 24,44 %, у 28,88 % – після гормональної корекції або внаслідок використання допоміжних репродуктивних технологій.

**Висновки.** Аналіз репродуктивного потенціалу продемонстрував значимий відсоток первинного безпліддя, гормональної індукції овуляції, використання допоміжних репродуктивних технологій та значиму частку акушерських ускладнень і патологічного перебігу пологів без значимої достовірної різниці по групах. Проте слід відмітити відмінності у структурі гестаційних та пологових ускладнень із переважанням невиношування й оперативного розродження в жінок із дефіцитом маси тіла та зростання частки прееклампсії, плацентарної дисфункції і післяродових ускладнень у пацієнток із надмірною вагою.

**Ключові слова:** порушення становлення менструальної функції; дефіцит маси тіла; ожиріння; репродуктивний потенціал; перебіг вагітності.

### ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ СТАНОВЛЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В АНАМНЕЗЕ С УЧЕТОМ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

**Цель исследования** – оценить репродуктивный потенциал и особенности течения беременности и родов у женщин с отклонением индекса массы тела и нарушением становления менструальной функции.

**Материалы и методы.** Проведено обследование и динамическое наблюдение за состоянием 110 женщин с нарушением становления менструальной функции в анамнезе (основная группа), начиная с этапа прегравидарной подготовки, с использованием общеклинических, лабораторных, микробиологических, эхографических (ультразвуковых и доплерометрических), гормональных и статистических методов исследования. Сформированы три группы: группа сравнения, куда вошли 24 пациентки с нормальным весо-ростовым индексом (ИМТ = 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>), первая исследуемая группа – 41 женщина с чрезмерной массой тела и вторая исследуемая группа – 45 человек с дефицитом массы тела (ИМТ <18,5 кг/м<sup>2</sup>). В контрольную группу включили 20 практически здоровых пациенток.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У женщин с дефицитом массы тела обнаружено задержку полового развития, половой инфантилизм, нарушения становления менструальной функции по типу альгодисменореи и дисфункциональных маточных кровотечений, тогда как у женщин с избыточной массой тела диагностирован синдром поликистозных яичников, или нарушение менструальной функции по типу олигоопсоменореи с эпизодами вторичной аменореи. Оценка «семейного портрета» и анализ выписок из амбулаторных карт развития ребенка позволили отметить рождения недоношенными в 12,72 % случаев, маловесных – в 35,45 % наблюдений. Также была установлена разнородность в физическом развитии женщин основной группы: макросоматическое гармоничное развитие отмечено в 28,18 %, дисгармоничное – в 14,54 %, микросоматическое гармоничное развитие – 23,63 %, мезосоматическое гармоничное – 33,63 %. В группе пациенток с избыточным весом повторнородящие составляли две трети от всех обследованных пациенток, операции на органах малого таза, медицинские аборт и инструментальные вмешательства отметили в 29,26 %, ранние самопроизвольные выкидыши – в 8,76 %, преждевременные роды и невынашивание – у 21,95 %, первичное бесплодие – 12,19 %. Для женщин второй группы с дефицитом массы тела было характерно более выраженное снижение репродуктивного потенциала. Бесплодие первичное или вторичное диагностировано у 35,55 % наблюдений, беременность у женщин второй группы наступила в течение первого года регулярной половой жизни в 17,77 %, на втором году – в 24,44 %, в 28,88 % – после гормональной коррекции или в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий.

**Выводы.** Анализ репродуктивного потенциала продемонстрировал значительный процент первичного бесплодия, гормональной индукции овуляции, использование вспомогательных репродуктивных технологий и значимую долю акушерских осложнений и патологического течения родов без значимой достоверной разницы по группам. Однако следует отметить различия в структуре гестационных и родовых осложнений с преобладанием невынашивания и оперативного родоразрешения у женщин с дефицитом массы тела и рост доли преэклампсии, плацентарной дисфункции и послеродовых осложнений у пациенток с избыточным весом.

**Ключевые слова:** нарушение становления менструальной функции; дефицит массы тела; ожирение; репродуктивный потенциал; течение беременности.

**INTRODUCTION.** The literary sources show great attention of scientists to the assessment of the influence of the pathological course of puberty and the body mass variation on the regularization and function of the female reproductive system [1, 3, 4]. Some authors indicate that the parameters of physical development are an individual clinical and diagnostic criterion in the context of social and hygienic studies that determine the characteristics of the health index and are an indicator of social well-being [1, 4, 6, 7]. The critical, not always objective attitude to one's own appearance, popularization of the modeling business and the influence of the mass media, inadequate assessment of the own body weight and various methods of its improvement, cosmetic dietary regimen mania in modern young generation endanger the formation of deficit of body weight, and sometimes – anorexia [1, 4, 6, 7].

Nowadays, there is not enough scientific data on the correlation between the development of reproductive health disorders and the abnormalities of the body mass variation,

i. e. deficit or overweight [1, 4, 6, 7]. Although at the present time, the multifactor data on the final result in the formation of a teenage girl's health status are also practically assured. Information on the influence of body mass variation is contradictory, which suggests the peculiarities of the reproductive system formation and their influence on the course of pregnancy and childbirth in future. At the same time, the combined effect of body mass deficit, along with the ovarian-menstrual cycle disorders and other factors on reproductive behaviour, the processes of morphofunctional formation of the reproductive system, obstetric and gynaecological problems remain discursive, not completely understood and studied [1, 5]. Similar studies in available literary sources are singular [1, 2, 4, 5].

Unfortunately, the traditional approach to puberty period analysis does not involve an individualized pathogenetically grounded prophylactic examination of adolescents, taking into account the maternity-to-be, necessary for the preservation of reproductive health in modern conditions [2, 5]. There-

fore, it is reasonable to study profoundly the peculiarities of the reproductive health formation in teenage girls and young women with a disorder of menstrual function regularization and variation of the body mass index, which determines the relevance of this research.

**THE AIM OF THE STUDY** – to assess the reproductive potential and peculiarities of the pregnancy and childbirth in women with a variation of body mass index and a disorder of menstrual function regularization.

**MATERIALS AND METHODS.** In our researches, we tried to provide an integrated approach to the examination and dynamic monitoring of the condition of 110 women with a disorder of menstrual function regularization in anamnesis (the main group), starting with the stage of preconception preparation, using clinical, laboratory, microbiological, sonographic (ultrasound and dopplerometric), hormonal and statistical research methods. Three groups have been formed: comparison group, which included 24 patients with normal mass-and-height index (BMI = 18.5–24.9), the first study group – 41 women with excess body weight and the second study group – 45 patients with deficit of body weight (BMI <18.5 kg / m<sup>2</sup>). The control group included 20 practically healthy women.

The degree of presentation, based on the results of body mass index (BMI) after Brey:  $BMI = \text{weight (kg)} / \text{height}^2 (\text{cm}^2)$  was assessed while investigating. Practically, all of the women of the main group had typically female phenotypes. The results of clinical and laboratory testing at the pre-gestational stage and during the first half of pregnancy, the data on dynamic clinical and laboratory monitoring, complication cases were individually recorded in follow-up card. The data of these cards were included to the personal computer database and processed using the Excel program in the Microsoft Office XP program.

**RESULTS AND DISCUSSION.** In this scientific study, an assessment of reproductive development, pregnancy, labor and postpartum period in women with a disorder of menstrual function regularization and variations of body mass indexes from the reference has been made. The results of the study and the assessment of the peculiarities of anamnesis in the main group of patients demonstrated the clinical signs of a delayed puberty, sexual infantilism, a long-lasting disorder of menstrual function by type of oligoovulation, dysfunctional uterine bleeding and luteal phase failure, primary infertility, a high proportion of gestational complications, complicated births and postpartum period, indicating the need to optimize the preconception preparation and pregnancy follow-up in this category of patients, especially if the body weight indexes are not within normal limits. It should be noted that in most women with a deficit of body weight, a delayed puberty, sexual infantilism, a disorder of menstrual function regularization by type of oligomenorrhea and dysfunctional uterine bleeding have been diagnosed, while women with overweight suffered from polycystic ovary syndrome or menstrual disturbances by type of oligoovulation with episodes of secondary amenorrhea.

The results of the assessment of the body mass index showed the following. The weight-growth rate was within normal limits only in 24 (21.81 %) women with a disorder of menstrual function regularization in anamnesis (the comparison group); overweight was observed in 41 (37.27 %) patients (the first group under study). It should also be

noted the dominance of women with a reduced body mass index – 45 cases (40.90 %) (the second study group). In the first group, the weight-growth rate was  $(36.8 \pm 0.6)$  kg / m, with obesity of the 2-nd degree in 19 women (17.27 %); in the second group –  $(18.1 \pm 0.6)$  kg / m, in the comparison group –  $(26.6 \pm 0, 2)$  kg / m. Overweight as well as body weight deficit was observed in the control group in 10.00 % of cases, respectively.

In addition to general information, the data on genetic determinism, premorbid background, social living conditions, quality of surveillance during pre-puberty and puberty were statistically processed. We have noted a high percentage of abnormal pregnancies in mothers of women included in the study. The peculiarities of gestation period of these patients were characterized by preeclampsia, abnormal labor and premature delivery. The assessment of a "family portrait" and analysis of abstract of outpatient medical records of a child's development made it possible to mark the preterm births in 12.72 % of cases, and newborns with low birth weight (< 3000 g) – in 35.45 % of observations. Also, the heterogeneity in physical development of women of the main group was found: macrosomatic harmonious development (28.18 %), disharmonious development (14.54 %), microsomatic harmonious development (23.63 %), mesosomatic harmonious development (33.63 %).

The analysis of clinical and anamnestic data and the result of the assessment of reproductive health and physical development of patients under the study, already at the preconception stage, allowed marking a disorder of menstrual function regularization and a close correlation with a variation from normal body mass. Thus, in women with a body weight deficit, a delayed sexual development, constitutional form, late menarche (23.63 %), regularization of ovarian-menstrual cycle for 1.5 years (26.36 %) were diagnosed. In 28.18 % of the patients menstrual cycle remained irregular until the moment of this pregnancy.

In women of the first group with excess body weight the regularization of menstrual function was as follows: early menarche until 12 years (36.58 %), the regular menstrual cycle at the first onset (21.92 %), regularization up to a year (26.82 %), remained irregular with episodes of secondary amenorrhea up to 3 months or more (41.46 %). In the group of patients with overweight, there were some differences in the reproductive anamnesis, namely: primiparas who were pregnant again, accounted for two-thirds of all examined patients. Pelvic surgeries, medical abortions and instrumental interventions were noted in 29.26 % of cases, premature spontaneous miscarriages – in 8.76 %, preterm labor – in 21.95 %, primary infertility – in 12.19 %.

A more pronounced decline in reproductive capacity was commonly found in women of the second group with a deficit of body weight. Primary or secondary infertility was diagnosed in 35.55 % of patients; pregnancy in women of the second group occurred during the first year of regular sexual life (17.77 %), during the second year – in 24.44 %, 28.88 % of women became pregnant after hormonal correction or after applying the assisted reproductive technologies.

Preterm spontaneous miscarriages in anamnesis were noted in 17.77 % of cases, instrumental interventions and abortions – in 15.56 % of women, 8.88 % of patients had ectopic pregnancy. It should be noted that in patients of the second group, pregnancy occurred on the background of genital

infantilism, aggravated obstetric and gynecological anamnesis, chronic sources of infection (35.56 %), an anatomically narrow pelvis (17.77 %), and was accompanied by gestational anemia (57.77 %), placental dysfunction (37.77 %), fetal growth retardation syndrome (28.88 %), placenta hypoplasia (42.22 %), habitual noncarrying of pregnancy (35.56 %), and operative delivery (24.44 %).

Assessment of pregnancy in patients with excessive body weight allowed establishing the somatic diseases (29.26 %), vegetovascular dystonia by hypertensive type (21.95 %), and urinary system diseases (19.51 %). Gestation course was on the background of preeclampsia of various degrees of severity (21.92 %), placental dysfunction (41.46 %), fetal distress (26.82 %), and gestational anemia (36.58 %).

The course of birth in women with a body weight deficit made it possible to note the high percentage of premature births (24.44 %), traumatism during delivery (937.77 %), surgical interventions (in 24.44 %), which is twice as often as in women with excessive body weight. Besides, the indications for cesarean section were the abnormalities in labor, acute distress during childbirth and premature detachment of a normally located placenta. While in patients with overweight the percentage of surgical interventions was somewhat lower, the number of the perineum and vagina ruptures was 3.0 times lower, however, the growth of postpartum complications such as hypotonic uterine bleeding (12.19 %), subinvolution of uterus (21.95 %), and endometritis (7.31 %) should be noted.

In the comparison group, pregnancy occurred in almost all women during the first year of regular sexual life. It was characterized by a low number of complications (threatened miscarriage (16.66 %), gestosis (12.50 %), gestational anemia (29.16 %), and compensated intrauterine fetal disturbances. Childbirth was terminated without surgical inter-

vention, although 4 cases (16.66 %) of abnormalities in labor and their correction were noted.

**CONCLUSIONS.** Thus, a retrospective analysis of the reproductive development, pregnancy, childbirth and the postpartum period in patients with a disorder of the menstrual cycle regularization demonstrate the dependence on the normal body mass index, namely: in women with body weight deficit the following disorders were revealed: delayed puberty, sexual infantilism, a disorder of menstrual function regularization by type of algodismenorrhea and dysfunctional uterine bleeding, while women with overweight suffered from polycystic ovary syndrome or menstrual disturbances by type of oligoovulation with episodes of secondary amenorrhea.

**THE PROSPECTS OF FURTHER STUDIES.** The analysis of reproductive potential demonstrated a high percentage of primary infertility, hormonal induction of ovulation, the use of assisted reproductive technologies, and a large number of obstetric complications and pathological childbirths without a significant difference in the groups. However, differences in the structure of gestational and delivery complications with predominance of habitual noncarrying of pregnancy and surgical delivery in women with a deficit of body mass and increasing preeclampsia, placental dysfunction and postpartum complications in patients with overweight should be noted. Reduced reproductive potential and a high percentage of pregnancy and childbirth complications indicate the need for special attention to young women with variations of the body mass index and a disorder of menstrual function regularization in anamnesis on the part of the obstetrician-gynecologists, endocrinologists and family doctors for the prevention of perinatal complications, which is a perspective for further research.

### LIST OF LITERATURE

1. Абдуллаева Р. Г. Особенности формирования репродуктивного здоровья у девушек-подростков с дефицитом массы тела : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Р. Г. Абдуллаева ; Российский университет дружбы народов. – М., 2009. – 22 с.

2. Быстрицкая Т. С. Прогнозирование плацентарной недостаточности у беременных с нарушением становления менструальной функции в пубертатном периоде / Т. С. Быстрицкая, Н. Н. Штель, Д. С. Лысяк // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – Благовещенск, 2011. – Вып. 42. – С. 55–59.

3. Герасимова Л. И. Мониторинг факторов риска рождения детей с синдромом задержки внутриутробного развития / Л. И. Герасимова, Т. Г. Денисова, Т. Н. Сидорова // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2010. – № 2. – С. 73–74.

### REFERENCES

1. Abdullayeva, R.G. (2009). Osobennosti formirovaniya reproduktivnogo zdorovya u devushek-podrostkov s defitsitom massy tela [Peculiarities of the formation of reproductive health in adolescent girls with a deficit of body weight: abstract of a thesis]. *Candidate's thesis*. Rossiyskiy universitet druzhby narodov. Moscow [in Russian].

4. Кадочникова Н. И. Состояние менструальной функции, уровень соматического и репродуктивного здоровья девушек 17–19 лет с разной длительностью менструального цикла / Н. И. Кадочникова, С. В. Хлыбова // Медицинский альманах. – 2008. – № 5. – С. 89–92.

5. Цисар Ю. В. Вплив патології щитоподібної залози на менструальну функцію у дівчат пубертатного віку / Ю. В. Цисар, О. А. Андрієць // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т.15, № 2 (58). – С. 130–132.

6. Agarwal A. A study of dysmenorrhea during menstruation in adolescent girls / A. Agarwal // Indian. J. Community. Med. – 2010. – № 35. – P. 159–164.

7. Williamson G. S. Nutrition in pregnancy / G. S. Williamson // Nutr. Bull. 2006. – Vol. 31.1. – P. 28–59.

2. Bystritskaya, T.S., Shtel, N.N., & Lysyak, D.S. (2011). Prognozirovaniye platsentarnoy nedostatochnosti u beremennykh s narusheniyem stanovleniya menstrualnoy funktsii v pubertatnom periode [Predicting of placental insufficiency in pregnant women with a disorder of menstrual function regularization in the puberty period]. *Byulleten fiziologii*



*i patologii dykhaniya – Journal of Physiology and Pathology of Breathing*, 42, 55-59 [in Russian].

3. Gerasimova, L.I., Denisova, T.G., & Sidorova, T.N. (2010). Monitoring faktorov riska rozhdenniya detey s sindromom zaderzhki vnutriutrobnogo razvitiya [Monitoring of the risk factors for the birth of children with the syndrome of intrauterine growth retardation]. *Obshchestvennoye zdorovye i zdavookhraneniye – Public Health and Healthcare*, 2, 73-74 [in Russian].

4. Kadochnikova, N.I., & Khlybova, S.V. (2008). Sostoyaniye menstrualnoy funktsii, uroven somaticheskogo i reproduktivnogo zdorovya devushek 17-19 let s raznoy dlitelnostyu menstrualnogo tsikla [The state of menstrual function, the level of somatic and reproductive health of 17-19 years old girls with different duration

of the menstrual cycle]. *Meditinskiy almanakh – Medical Almanac* 5, 89-92 [in Russian].

5. Tsysar, Yu.V., & Andriiets, O.A. (2011). Vplyv patolohii shchytovidnoi zalozy na menstrualnu funktsiiu u divchat pubertatnoho viku [Influence of the thyroid gland pathology on menstrual function in girls of puberty age]. *Bukovynskiy medychnyi visnyk – Bukovyna Medical Journal*, 15, 2(58), 130-132 [in Ukrainian].

6. Agarwal, A. (2010). A study of dysmenorrhea during menstruation in adolescent girls. *Indian. J. Community. Med.*, 35, 159-164.

7. Williamson, G.S. (2006). Nutrition in pregnancy. *Nutr. Bull.*, 31 (1), 28-59.

Received 05.04.17

©Вл. В. Подольський, В. В. Подольський

Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», Київ

## ПЕРЕКИСНЕ ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ЯК ПРОЯВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ОРГАНІЗМІ ЖІНОК ІЗ ЗМІНАМИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я НА ТЛІ СОМАТОФОРМНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ІЗ ПОРУШЕННЯМИ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ

**Мета дослідження** – вивчення вмісту фосфоліпідів та нейтральних ліпідів клітин крові в жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я та порушеннями вегетативного гомеостазу.

**Матеріали та методи.** Було клінічно обстежено 360 жінок із змінами репродуктивного здоров'я у вигляді станів після перенесених артифіційних абортів, безпліддя та лейоміоми матки і порушень вегетативного гомеостазу, які проявлялись синдромом вегетативної дисфункції і соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи – за гіпертонічним, гіпотонічним та кардіальним типами.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У жінок із змінами репродуктивного здоров'я на тлі порушень вегетативного гомеостазу відбувається активація перекисного окислення ліпідів. При різних видах порушень вегетативного гомеостазу та різних змінах репродуктивного здоров'я активація перекисного окислення ліпідів відбувається по-різному. Більш інтенсивно цей процес, за результатами наших досліджень, відбувався у жінок зі всіма видами порушень вегетативного гомеостазу, що перенесли артифіційний аборт.

**Висновок.** Оксидативний стрес є важливим патогенетичним механізмом розвитку змін репродуктивного здоров'я у жінок із соматоформними захворюваннями та порушеннями вегетативного гомеостазу.

**Ключові слова:** порушення вегетативного гомеостазу; зміни репродуктивного здоров'я; перекисне окислення ліпідів; оксидативний стрес.

## ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ОРГАНИЗМЕ ЖЕНЩИН С ИЗМЕНЕНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ НА ФОНЕ СОМАТОФОРМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С НАРУШЕНИЯМИ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА

**Цель исследования** – изучение содержания фосфолипидов и нейтральных липидов клеток крови у женщин фертильного возраста с изменениями репродуктивного здоровья и нарушениями вегетативного гомеостаза.

**Материалы и методы.** Было клинически обследовано 360 женщин с изменениями репродуктивного здоровья в виде состояний после перенесенных искусственных абортов, бесплодия и лейомиомы матки и нарушений вегетативного гомеостаза, которые проявлялись синдромом вегетативной дисфункции и соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы – по гипертоническому, гипотоническому и кардиальному типам.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У женщин с изменениями репродуктивного здоровья на фоне нарушений вегетативного гомеостаза происходит активация перекисного окисления липидов. При различных видах нарушений вегетативного гомеостаза и различных изменениях репродуктивного здоровья активация перекисного окисления липидов происходит по-разному. Более интенсивно этот процесс, по результатам наших исследований, происходил у женщин со всеми видами нарушений вегетативного гомеостаза, перенесших искусственный аборт.

**Вывод.** Оксидативный стресс является важным патогенетическим механизмом развития изменений репродуктивного здоровья у женщин с соматоформными заболеваниями и нарушениями вегетативного гомеостаза.

**Ключевые слова:** нарушения вегетативного гомеостаза; изменения репродуктивного здоровья; перекисное окисление липидов; оксидативный стресс.

## LIPID PEROXIDATION, AS A RESULT OF OXIDATIVE STRESS IN WOMEN WITH CHANGES OF REPRODUCTIVE HEALTH ON THE BACKGROUND OF SOMATOFORM DISEASES WITH VIOLATIONS OF AUTONOMIC HOMEOSTASIS

**The aim of the study** – to learn the the content of phospholipids and neutral lipids of blood cells in women of childbearing age with changes in reproductive health and disorders of autonomic homeostasis.

**Materials and Methods.** We examined 360 women with changes in reproductive health that had an artificial abortion, infertility or uterine leiomyoma and such violation of autonomic homeostasis as autonomic dysfunction syndrome, somatoform dysfunction of autonomic nervous system by hypertonic, hypotonic and cardiac type.

**Results and Discussion.** We found activation of lipid peroxidation in women with changes of reproductive health and violations of the autonomic homeostasis. Different types of autonomic homeostasis violations in combination with changes in reproductive health causes different types of lipid peroxidation activation. According to our data most intensive lipid peroxidation was found in women with all studied violations of autonomic homeostasis, who had an artificial abortion.

**Conclusions.** Oxidative stress is an important pathogenetic mechanism in development of changes in reproductive health in women with somatoform diseases and violations of autonomic homeostasis.

**Key words:** violations of autonomic homeostasis; changes in reproductive health; lipid peroxidation; oxidative stress.

**ВСТУП.** Вегетативна нервова система забезпечує регуляцію роботи внутрішніх органів, кровоносних і лімфатичних судин та залоз. Крім того, вона бере участь у забезпеченні гомеостазу організму, різних форм фізичної і психічної діяльності, у роботі серцево-судинної та дихальної систем організму, впливає на діяльність ендокринної системи. Така багатофункціональність вегетативної нервової системи в організмі, безумовно, впливає і на стан репродуктивної системи жінки [1, 2]. Зміни в стані вегетативного гомеостазу можуть призводити до порушення енергетичного обміну і процесів енергозабезпечення, що може стати стимулятором розвитку оксидативного стресу (ОС).

Відомо, що деякі патологічні стани ведуть до активації нейтрофілів, і супроводжуються підсиленням ОС [3].

В організмі людини ОС може виникати на тлі багатьох чинників і бути в тому числі результатом перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), який є окислювальною деградацією ліпідів, що відбувається, в основному, під дією вільних радикалів [4].

У числі продуктів цього процесу – малондіальдегід і 4-гідроксиненал.

Реакції біологічного окислення супроводжуються утворенням вільних радикалів – частинок, що мають на зовнішній валентній орбіталі неспарені електрони. Це обумовлює високу хімічну активність цих радикалів. Наприклад, вони вступають у реакцію з ненасиченими жирними кислотами мембран, порушуючи їх структуру. Антиоксиданти запобігають вільнорадикальному окисленню [4].

Через стадію перекисних похідних ненасичених жирних кислот здійснюється біосинтез простагландинів і лейкотрієнів, а тромбокساني, які надають потужний вплив на адгезивно-агрегаційні властивості формених елементів крові та мікроциркуляцію, самі є продуктом реакції перетворення гідроперексидів. Окислення гідроперексидів холестерину – одна з ланок у синтезі деяких стероїдних гормонів, зокрема прогестерону [5–7].

Реакції ПОЛ є вільнорадикальними і постійно перебігають в організмі, також як і реакції утворення активних форм кисню (АФК). У нормі вони підтримуються на певному рівні і виконують ряд функцій, зокрема: індують апоптоз (запрограмовану загибель клітин), регулюють структуру клітинних мембран і тим самим забезпечують функціонування іонних каналів, рецепторів, ферментних систем; забезпечують звільнення з мембрани арахідонової кислоти, з якої синтезуються біорегулятори (простагландини, тромбокساني, лейкотрієни), ПОЛ може виступати в якості вторинного месенджера, беручи участь у трансформації сигналів із зовнішнього і внутрішнього середовища організму, забезпечуючи їх внутрішньоклітинну передачу, АФК беруть участь у клітинному імунитеті і фагоцитозі [8].

У результаті ПОЛ відбувається перетворення звичайних ліпідів у первинні продукти ПОЛ (гідроперекиси ліпідів). Це призводить до появи в мембранах ділянок («дірок»), через які назовні виходить вміст як самих клітин, так і їх органел [8].

Первинні продукти ПОЛ руйнуються з утворенням вторинних продуктів ПОЛ: альдегідів, кетонів, малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів. Накопиченням у крові МДА пояснюється синдром інтоксикації, що супро-

воджує багато захворювань внутрішніх органів. Реагуючи з SH- і SH<sub>3</sub>-групами білків, МДА пригнічує активність цитохромоксидази (пригнічуючи тим самим тканинне дихання) і гідроксилази. МДА обумовлює також прискорений розвиток атеросклерозу [8].

При взаємодії МДА з аміногрупами фосфоліпідів утворюються кінцеві продукти ПОЛ – шиффові основи.

Негативні наслідки активації ПОЛ проявляються: у пошкодженні ліпідного бішару мембран, у результаті чого в клітини проникає вода, іони натрію, кальцію, що призводить до набухання клітин, органел і їх руйнування, в передчасному старінні клітин і організму в цілому, у зміні плинності (в'язкості) мембран, у результаті чого порушується транспортна функція мембран (функціонування іонних каналів), у порушенні активності мембранозв'язаних ферментів, рецепторів [8].

Активація ПОЛ характерна для багатьох захворювань і патологічних станів, таких, як: атеросклероз та інші серцево-судинні захворювання, запальні процеси будь-якого генезу [8].

Стрес і, зокрема, стресові гормони мають значний вплив на розвиток в організмі вільнорадикального окислення, цей процес може викликати пошкодження мітохондріальних мембран. При пошкодженні мітохондріальних мембран знижується ефективність окисного фосфорилювання (тканинного дихання), що веде до зменшення аеробного енергозабезпечення м'язової роботи [9].

Наведені результати досліджень дозволяють вважати процеси вільнорадикального окислення, і, в першу чергу, ліпідів біологічних мембран, найважливішим дезадаптаційним фактором, що обумовлює розвиток стомлення і зниження фізичної працездатності [9].

Одним із компонентів ПОЛ є дієнові кон'югати, які є первинними продуктами ПОЛ. При вільнорадикальному окисненні арахідонової кислоти відбувається відрив водню в  $\alpha$ -положенні по відношенню до подвійного зв'язку, що призводить до переміщення цього подвійного зв'язку з утворенням дієнових кон'югат [10, 11]. Дієнові кон'югати, які є первинними продуктами ПОЛ, відносяться до токсичних метаболітів, які мають пошкодуючу дію на ліпопротеїди, білки, ферменти і нуклеїнові кислоти [12–14].

Ліпопероксиди є досить нестійкими і піддаються подальшій окисній дегенерації. При цьому накопичуються вторинні продукти окислення, найбільш важливими з яких є ненасичені альдегіди (МДА). Продуктами взаємодії малонового діальдегіду з аміновмісними сполуками є шиффові основи [15].

ТБК-реактанти (МДА) – вторинні продукти ПОЛ. Як відомо, МДА утворюється тільки з жирних кислот з трьома і більше подвійними зв'язками. МДА належить важлива роль у синтезі простагландинів, прогестерону та інших стероїдів [10, 12]. Негативна роль малонового діальдегіду полягає в тому, що він зшиває молекули ліпідів і знижує плинність мембрани. Внаслідок цього мембрана стає більш крихкою. Порушуються процеси, пов'язані зі змінною поверхні мембрани: фагоцитоз, піноцитоз, клітинна міграція та ін. [10, 12].

Спектри кон'югованих гідроперексидів поліненасичених жирних кислот характеризуються інтенсивним поглинанням в ультрафіолетовій області спектра з максимумом при 232–234 нм. Визначення вмісту дієнових кон'югат проводили в екстрактах еритроцитів [16].

Відомо, що малоновий діальдегід в крові – це один із показників активності ПОЛ [17]. Основні показання до застосування: захворювання серцево-судинної системи, атеросклероз, діабет. МДА – один із кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів, тобто є продуктом розщеплення жирних кислот. У свою чергу, цей альдегід утворює шифрові основи з аміногрупами білків, у результаті чого утворюються нерозчинні ліпід-білкові комплекси, які іноді називають «пігментами зношування» (Ліпофусцин). За швидкістю окислення малонового альдегіду можна робити висновки про активацію ПОЛ. МДА – ендогенний альдегід, який є клініко-лабораторним маркером ОС і використовується для прогнозу та контролю лікування ішемічної хвороби серця, а також широкого спектра інших захворювань [17].

МДА утворюється в результаті метаболізму арахідонової та інших поліненасичених жирних кислот. Внаслідок подальших біохімічних перетворень він окислюється до діоксиду вуглецю або вступає у взаємодію з фосфоліпідами, амінокислотами і нуклеїновими кислотами. В даний час МДА розглядається в якості маркера ОС [18].

Найбільш значущий зв'язок виявлено між МДА і концентрацією ліпопротеїнів дуже низької щільності, а також тригліцеридів і загального холестерину [18].

Важкий перебіг захворювань пов'язаний із найбільш високими показниками МДА [18].

Тому зміни в стані ПОЛ, які призводять до розвитку ОС, можуть віддзеркалювати взаємозв'язок змін репродуктивного здоров'я (ЗРЗ) з порушеннями вегетативного гомеостазу (ПВГ) в організмі ЖФВ.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – вивчення вмісту фосфоліпідів та нейтральних ліпідів клітин крові у ЖФВ із ЗРЗ та ПВГ.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Було клінічно обстежено 360 жінок із ЗРЗ у вигляді станів після перенесених артифіційних абортів, безпліддя та лейоміоми матки і ПВГ, які проявлялись синдромом вегетативної дисфункції (СВД) і соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи (СДВНС) – за гіпертонічним, гіпотонічним та кардіальним типами. Всі обстежені жінки, таким чином, були розподілені на 4 групи залежно від ПВГ:

I група – жінки з ПВГ у вигляді СВД (90 жінок);

II група – жінки з ПВГ у вигляді СДВНС, які за клінічними проявами мали гіпертонічний тип порушень (90 жінок);

III група – жінки з ПВГ у вигляді СДВНС, які за клінічними проявами мали гіпотонічний тип порушень (90 жінок);

IV група – СДВНС, за кардіальним типом порушень (90 жінок).

Крім цього, кожна з перелічених груп була розділена на 3 підгрупи залежно від ЗРЗ: в 1-шу підгрупу входили ЖФВ, що перенесли артифіційний аборт (30 жінок), у 2-гу підгрупу входили ЖФВ із безпліддям (30 жінок) та в 3-тю підгрупу входили ЖФВ, що мали лейоміому матки (30 жінок). Контрольну групу склали 30 жінок без ПВГ.

Інтенсивність ПОЛ та стан антиоксидантної системи визначали за допомогою дослідження спектрофотометричним методом вмісту гідроперекисів ліпідів [19], МДА за методикою І. Д. Стальної [20, 21].

Оцінку достовірності отриманих даних проводили загальноприйнятим методом за допомогою методу довірчих інтервалів Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Результати наших досліджень, проведених у попередні

роки, показали роль стресорних механізмів у розвитку та загострення соматоформних захворювань, які супроводжуються ПВГ у жінок із ЗРЗ. На тлі стресорного впливу на організм виникає психосоматична дизадаптація, що, у свою чергу, призводить до змін у різних системах організму, порушуються їх біологічні взаємозв'язки, наслідком яких є зміни в різних ланках вегетативної нервової системи та регуляції судинного тону [22–24].

Численні сучасні дослідження довели роль ПОЛ біологічних мембран у складному комплексі реакцій організму, які забезпечують його адаптацію. Зважаючи на результати наших досліджень про зміни в стані вегетативного гомеостазу організму жінок із ЗРЗ на тлі соматоформних захворювань, можливо припустити, що патологічний адренергічний вплив через систему ліполізу і фосфоліполізу може активізувати процеси ПОЛ, а утворені в результаті цього процесу вільнорадикальні сполуки негативно впливають на біологічні мембрани, що в масштабах цілого організму може призводити до ОС. Результати імунологічних, гормональних та психовегетативних досліджень, проведених нами в попередні роки, опосередковано вказують на наявність ОС в організмі жінок із ПВГ та ЗРЗ.

Оскільки в процесі ПОЛ утворюється широкий спектр вільнорадикальних продуктів, а найбільш показовими індикаторами інтенсивності вільнорадикальних процесів, які характеризують ОС, є продукти початкового окислення ліпідів – гідроперекиси фосфоліпідів та вторинні сполуки, що утворюються в результаті розпаду гідроперекисів, – це дієнові кон'югати та карбонільні сполуки, до яких відносяться малоновий альдегід, саме тому ми зупинились на дослідженні цих показників у жінок із ПВГ та ЗРЗ (табл. 1).

З наведених у таблиці 1 даних видно, що в жінок із ЗРЗ на тлі ПВГ відбувається активація ПОЛ. При різних видах ПВГ та різних ЗРЗ активація ПОЛ відбувається порізно. Більш інтенсивно цей процес, за результатами наших досліджень, відбувався у жінок зі всіма видами ПВГ, що перенесли артифіційний аборт. У жінок із ПВГ у вигляді СВД, що перенесли артифіційний аборт, відмічалося підвищення кількості первинних продуктів ПОЛ та складало  $1,8 \pm 0,2$  ( $1,6–1,9$ ) мкм/мл. У жінок із СДВНС за гіпертонічним типом, що перенесли артифіційний аборт, показник концентрації первинних продуктів ПОЛ – гідроперекисів також був підвищеним і становив  $1,8 \pm 0,3$  ( $1,4–2,1$ ) мкм/мл.

З такою ж інтенсивністю процес утворення гідроперекисів відбувався у жінок із ПВГ у вигляді СДВНС за гіпотонічним типом, що страждали від безпліддя та лейоміоми матки. Достатньо інтенсивним процес утворення гідроперекисів відбувався також у жінок із ПВГ у вигляді СВД та СДВНС за гіпертонічним типом, що страждали від лейоміоми матки, та в жінок із ПВГ у вигляді СДВНС за кардіальним типом, що страждали від безпліддя.

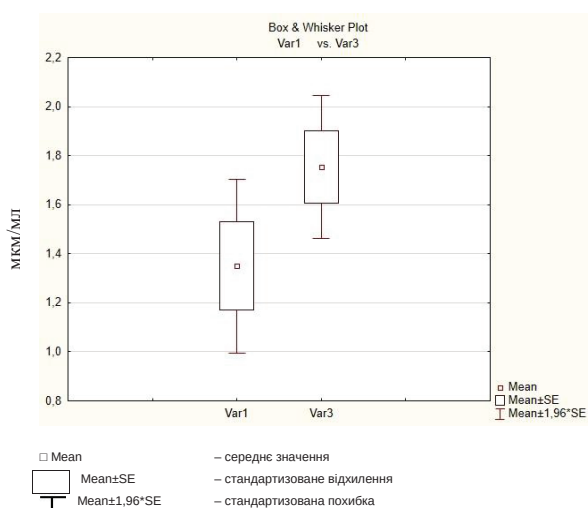
Дослідження розмаху середнього значення вибірок та їх стандартних похибок у жінок із ЗРЗ у вигляді непліддя на тлі СДВНС за гіпотонічним типом (рис. 1) та СДВНС за кардіальним типом (рис. 2) показало, що ці показники знаходяться в різних площинах, а графіки пересікаються лише значеннями стандартних відхилень.

Відомо, що МДА є кінцевим продуктом ПОЛ, тобто продуктом розщеплення жирних кислот, який вступає у взаємодію з фосфоліпідами, амінокислотами та нукле-

Таблиця 1. Показники перекисного окислення ліпідів у жінок фертильного віку з порушенням вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я

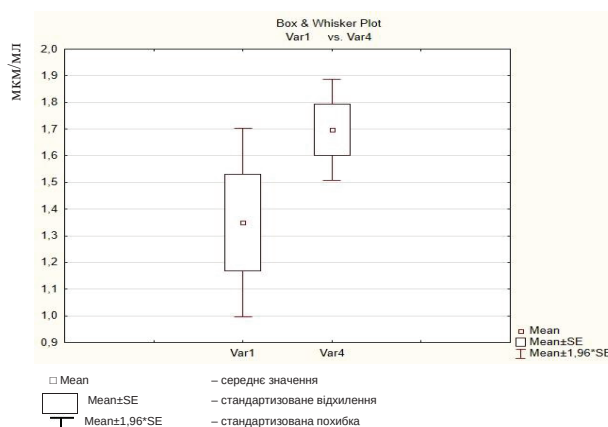
Група та підгрупи жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я		Показник перекисного окислення ліпідів, мкм/мл	
група обстежених жінок	підгрупа обстежених жінок	гідроперекиси (середнє значення)	МДА (середнє значення)
I	1	1,8±0,2 (1,6–1,9)*	150,5±23,2 (121,3–179,4)*
	2	1,4±0,4 (0,8–1,9)*	155,6±23,8 (117,8–193,5)*
	3	1,7±0,5 (1,1–2,4)*	143,7±6,7 (134,4–153,1)*
II	1	1,8±0,3 (1,4–2,1)*	130,9±17,3 (103,4–158,4)*
	2	1,5±0,5 (1,1–1,8)*	135,1±28,3 (111,4–158,7)*
	3	1,6±0,5 (1,1–2,2)*	146,1±21,6 (119,2–172,8)*
III	1	1,8±0,6 (0,4–3,3)*	130,12±22,3 (74,9–185,4)*
	2	1,8±0,6 (1,4–2,1)*	146,2±16,12 (135,9–156,5)*
	3	1,8±0,1 (1,7–1,8)*	159,3±38,1 (-182,2–500,8)*
IV	1	1,8±0,6 (1,1–2,6)*	146,244±16,9 (125,3–167,2)*
	2	1,7±0,4 (1,9–1,9)*	151,9±24,8 (136,9–166,8)*
	3	1,4±0,7 (0,7–1,9)*	148,78±35,3 (116,1–181,3)*

Примітка. \* – у дужках наведені довірчі інтервали середніх значень, обчислені відповідно до розподілу Стьюдента.



Умовні позначення: Var1 – розмах середнього значення вибірок і їх стандартизовані похибки показника вмісту гідроперекисів у крові жінок із непліддям та соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи за гіпотонічним типом; Var3 – розмах середнього значення вибірок і їх стандартизовані похибки показника вмісту гідроперекисів у крові жінок із непліддям та синдромом вегетативної дисфункції.

Рис. 1. Діаграма розмаху середніх значень вибірок та їх стандартизовані похибки показника вмісту гідроперекисів у крові жінок із змінами репродуктивного здоров'я у вигляді непліддя і порушенням вегетативного гомеостазу у вигляді синдрому вегетативної дисфункції та соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи за гіпотонічним типом.



Умовні позначення: Var1 – розмах середнього значення вибірок і їх стандартизовані похибки показника вмісту гідроперекисів у крові жінок із непліддям та соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи за кардіальним типом; Var4 – розмах середнього значення вибірок і їх стандартизовані похибки показника вмісту гідроперекисів у крові жінок із непліддям та синдромом вегетативної дисфункції.

Рис. 2. Діаграма розмаху середніх значень вибірок та їх стандартизовані похибки показника вмісту гідроперекисів у крові жінок зі змінами репродуктивного здоров'я у вигляді непліддя і порушенням вегетативного гомеостазу у вигляді синдрому вегетативної дисфункції та соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи за кардіальним типом.

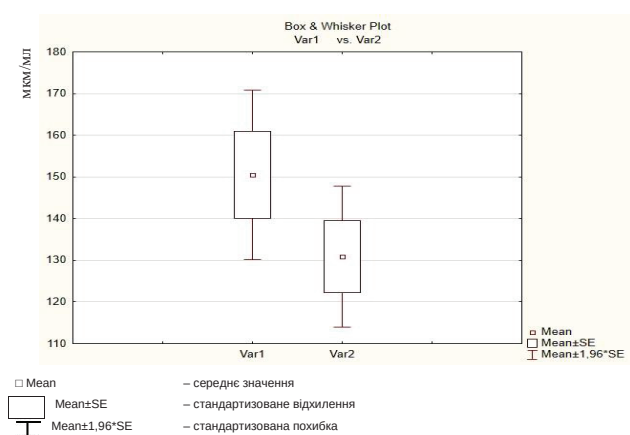
іновими кислотами і є маркером ОС. Високі показники МДА розглядають як маркери тяжкості ОС.

Результати проведених досліджень концентрації МДА показали його збільшення у всіх групах обстежених жінок із ПВГ та ЗРЗ (табл. 1). При цьому серед вторинних про-

дуктів ПОЛ концентрація МДА також підвищувалася, але не була найбільшою серед таких показників у жінок із ПРЗ та СВД (табл. 1). Концентрація МДА у жінок із СДВНС за гіпертонічним типом, що перенесли артифіційний аборт, становила 130,9±17,3 (103,4–158,4) мкм/мл. Найбільші

показники МДА спостерігались у жінок I групи 1-ї та 2-ї підгруп, а також у жінок III групи 3-ї підгрупи та жінок IV групи 3-ї підгрупи. Дещо нижчі, але також значно збільшені показники МДА реєструвалися в жінок I групи 3-ї підгрупи, II групи 3-ї підгрупи, III групи 2-ї підгрупи й у жінок IV групи 1-ї та 3-ї підгруп.

Збільшення рівня МДА спостерігалось також у жінок, що перенесли артифіційний аборт, при порівнянні цього показника у таких жінок із різними ПВГ (рис. 3).



Умовні позначення: Var1 – розмах середнього значення вибірок і їх стандартизовані похибки показника вмісту малонового діальдегіду в крові жінок, що перенесли артифіційний аборт та із синдромом вегетативної дисфункції; Var2 – розмах середнього значення вибірок і їх стандартизовані похибки показника вмісту малонового діальдегіду в крові жінок, що перенесли артифіційний аборт та із соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи за гіпертонічним типом.

Рис. 3. Діаграма розмаху середніх значень вибірок та їх стандартизовані похибки показника вмісту малонового діальдегіду в крові жінок зі змінами репродуктивного здоров'я у вигляді стану після перенесеного артифіційного аборту і порушенням вегетативного гомеостазу у вигляді синдрому вегетативної дисфункції та соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи за гіпертонічним типом.

**ВИСНОВКИ.** 1. У жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я порушення вегетативного гомеостазу викликають розпад фосфоліпідів та нейтральних ліпідів клітинних мембран.

2. Стресорні механізми порушення вегетативного гомеостазу мають сильну короточасну дію на клітинну мембрану шляхом збільшення концентрацій первинних продуктів розпаду фосфоліпідів.

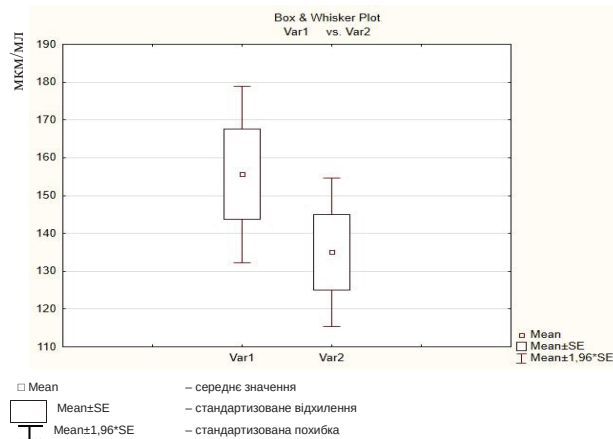
3. Порушення вегетативного гомеостазу в жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я має тривалий не виражений дестабілізуючий вплив, унаслідок чого підвищується кількість вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів.

4. Оксидативний стрес є важливим патогенетичним механізмом розвитку змін репродуктивного здоров'я у жінок із соматоформними захворюваннями та порушенням вегетативного гомеостазу.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Проблема репродуктивного здоров'я населення України за-

достовірність цих результатів підтверджувалась аналізом значення стандартного відхилення середнього рівня МДА в крові жінок, що перенесли артифіційний аборт на тлі СВД, порівняно з такими жінками, що мали СДВНС за гіпертонічним типом.

Такі ж результати отримані при порівнянні значення стандартного відхилення середнього рівня МДА в крові жінок із непліддям на тлі СВД порівняно з такими жінками, що мали СДВНС за гіпертонічним типом (рис. 4).



Умовні позначення: Var1 – розмах середнього значення вибірок і їх стандартизовані похибки показника вмісту малонового діальдегіду в крові жінок із непліддям та синдромом вегетативної дисфункції; Var2 – розмах середнього значення вибірок і їх стандартизовані похибки показника вмісту малонового діальдегіду в крові жінок із непліддям та соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи за гіпертонічним типом.

Рис. 4. Діаграма розмаху середніх значень вибірок і їх стандартизовані похибки показника вмісту малонового діальдегіду в крові жінок зі змінами репродуктивного здоров'я у вигляді непліддя та порушенням вегетативного гомеостазу у вигляді синдрому вегетативної дисфункції і соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи за гіпертонічним типом.

лишається найбільш актуальною. Складність вирішення питань, що визначають цю проблему, обумовлена не тільки безпосередньо станом здоров'я населення нашої країни та її складовою репродуктивного здоров'я, але і значною кількістю факторів ризику, що мають вплив на розвиток порушень репродукції.

Частота функціональних захворювань серцево-судинної системи та інших соматоформних захворювань із ПВГ зростає з кожним роком. Це пов'язано, насамперед, із змінами в умовах існування сучасної жінки. Стресорне навантаження на організм жінок зростає через тягар соціальних негараздів, що може бути патогенетичним механізмом розвитку порушень, як вегетативного гомеостазу, так і репродуктивного здоров'я у ЖФВ. Тому важливим є вивчення не тільки стресорних механізмів розвитку патології вегетативного гомеостазу, а також подальше вивчення і генетично обумовлених змін в організмі та пов'язаних із цим репродуктивних порушень на тлі соматоформних захворювань.

Відомо, що вегетативна нервова система відіграє значну роль у забезпеченні гомеостазу організму різних форм фізичної і психічної діяльності, бере участь у роботі серцево-судинної, дихальної та інших найбільш важливих систем організму. Проведені дослідження показали вплив

цієї системи на обмін речовин, зокрема на стан ПОЛ та розвиток ОС. У подальшому важливим є проведення досліджень із використанням отриманих результатів, направлених на розробку лікувально-профілактичних заходів на нормалізацію вегетативного гомеостазу та зниження негативного впливу ОС на організм жінок із ЗРЗ.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Котова О. В. Пациент с психовегетативным синдромом: помогает врач общей практики / О. В. Котова, Л. Н. Максимова // Фарматека. – 2012. – № 19. – С. 36–40.

2. Маховская Т. Г. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы в структуре пограничных психических расстройств (клинико-эпидемиологическое исследование) / Т. Г. Маховская // Российский психиатрический журнал. – 2014. – № 3. – С. 19–22.

3. Оксидативний стрес за умов *in vitro*, *in vivo* та можливості його корекції (2013). – URL : <http://www.biochemistry.org.ua/index.php/uk/naukovi-seminari-ibkh/scientific-seminar-problems-of-modern-biochemistryq/1831-06112013>.

4. Перекисное окисление липидов (2015). – URL : [https://ru.wikipedia.org/wiki/%d0%9f%d0%b5%d1%80%d0%b5%d0%ba%d0%b8%d1%81%d0%bd%d0%be%d0%b5\\_%d0%be%d0%ba%d0%b8%d1%81%d0%bb%d0%b5%d0%bd%d0%b8%d0%b5\\_%d0%bb%d0%b8%d0%bf%d0%b8%d0%b4%d0%be%d0%b2](https://ru.wikipedia.org/wiki/%d0%9f%d0%b5%d1%80%d0%b5%d0%ba%d0%b8%d1%81%d0%bd%d0%be%d0%b5_%d0%be%d0%ba%d0%b8%d1%81%d0%bb%d0%b5%d0%bd%d0%b8%d0%b5_%d0%bb%d0%b8%d0%bf%d0%b8%d0%b4%d0%be%d0%b2).

5. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М. : Наука, 1972. – 252 с.

6. Барабой В. А. Перекисное окисление и радиация / В. А. Барабой, В. Э. Орел, И. М. Карнаух. – К. : Наукова думка, 1991. – 256 с.

7. А. с. 1303938 СССР, МКИ<sup>3</sup> 01/33/48. Способ определения продуктов перекисного окисления липидов в крови / В. Н. Ушкалова, Г. Д. Кадочникова (СССР). – № 3933845/28-13; заявл. 17.07.85; опубл. 15.04.87, Бюл. № 14.

8. Перекисное окисление липидов. – URL : <https://bio.wikireading.ru/7792>.

9. Перекисное окисление липидов. – URL : [http://trinita.ru/info/antioksidanty/perekisnoe\\_okislenie\\_lipidov.php](http://trinita.ru/info/antioksidanty/perekisnoe_okislenie_lipidov.php).

10. Заварзина В. А. Вільно-радикальні процеси при експериментальній ішемії головного мозку. Продукти перекисного окислення ліпідів (дієнові кон'югати, ТБК-реактанти, шіффови підстави) : дипломна робота / В. А. Заварзина. – 2008.

11. Чеснокова Н. П. Типові патологічні процеси / Н. П. Чеснокова. – Саратов : Саратовський медичний університет, 2004. – С. 132–136.

12. Стан перекисного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту крові у хворих на інфаркт міокарда, обтяжений недостатністю кровообігу / Н. І. Тарасов, А. Т. Тепляков, Є. В. Малаховіч [та ін.] // Тер. архів. – 2002. – № 12. – С. 12–15.

13. Стальная И. Д. Метод определения диеновых конъюгатов, ненасыщенных жирных кислот / И. Д. Стальная //

Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 63–67.

14. Костюк В. А. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Е. Ф. Лунец // Вопросы медицинской химии. – 1984. – Т. XXX, № 4. – С. 125–127.

15. Курашвили Л. В. Современное представление о перекисном окислении липидов и антиоксидантной системе при патологических состояниях : метод. пособ. / Л. В. Курашвили, Г. А. Косой, И. Р. Захарова. – Пенза : Ин-т усоверш. врачей МЗ РФ, 2003. – 32 с.

16. Вміст продуктів перекисного окислення ліпідів в плазмі крові вагітних жінок. – URL : <http://ukrefs.com.ua/page,3,124047-Soderzhanie-produktov-perekisnogo-okisleniya-lipidov-v-plazme-krovi-beremennyh-zhenshin.html>.

17. Малоновый диальдегид. – URL : <http://www.likar.info/analyse/malonovyj-dialdegid/>.

18. Малоновый диальдегид в крови. – URL : <http://www.helix.ru/item/06-185>.

19. Вдовиченко Ю. П. Лікування ановуляторного безпліддя за наявності гормонально-імунологічних порушень / Ю. П. Вдовиченко, А. Д. Вітюк // Здоровье женщины. – 2011. – № 8 (64). – С. 180–183.

20. Rates of complication in first-trimester manual vacuum aspiration abortion done by doctors and mid-level providers in South Africa and Vietnam: a randomised controlled equivalence trial / I. K. Warriner, O. Meirik, M. Hoffman [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 368. – P. 1965–1972.

21. Induced abortion: incidence and trends worldwide from 1995 to 2008 / G. Sedgh, I. H. Shah, E. Ahman [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 379 (9816). – P. 625–632. [doi: 10.1016/S0140-6736(11)61786-8. Epub 2012 Jan 19].

22. Подольский Вл. В. Психосоматическая характеристика состояния здоровья женщин фертильного возраста с бесплодием, сопровождающимся нарушениями вегетативного гомеостаза / Вл. В. Подольский // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 178–185.

23. Подольский Вл. В. Распространенность нарушений вегетативного гомеостаза (вегето-сосудистой дистонии) среди женщин фертильного возраста / Вл. В. Подольский // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 4 (40). – С. 45–52.

24. Подольський Вл. В. Вегетативний гомеостаз та його порушення в жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я / Вл. В. Подольський // Перинатология и педиатрия. – 2015. – № 3 (63). – С. 38–46.

## REFERENCES

- Kotova, O.V., & Maksimova, L.N. (2012). Patsiyent s psikhovegetativnym sindromom: pomogayet vrach obshchey praktiki [A patient with psycho-vegetative syndrome: a general practitioner helps]. *Farmateka – Pharmateca*, 19, 36-40 [in Russian].
- Makhovskaya, T.G. (2014). Somatoformnaya disfunktsiya vegetativnoy nervnoy sistemy v strukture pogranichnykh psikhicheskikh rasstroystv (kliniko-epidemiologicheskoye issledovaniye) [Somatoform dysfunction of the autonomic nervous system in the structure of borderline mental disorders (clinical and epidemiological study)]. *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal – Russian Psychiatric Journal*, (3), 19-22.
- Oksydatyvnyi stres za umov *in vitro*, *in vivo* ta mozhlivosti yoho korektsii [Oxidative stress for the brain *in vitro*, *in vivo* and possibility of its correction]. (2013). Retrieved from: <http://www.biochemistry.org.ua/index.php/uk/naukovi-seminari-ibkh/scientific-seminar-qproblems-of-modern-biochemistryq/1831-06112013> [in Ukrainian].
- Perekisnoye okisleniye lipidov [Peroxide oxidation of lipids]. (2015). Retrieved from: [https://ru.wikipedia.org/wiki/%d0%9f%d0%b5%d1%80%d0%b5%d0%ba%d0%b8%d1%81%d0%bd%d0%be%d0%b5\\_%d0%be%d0%ba%d0%b8%d1%81%d0%bb%d0%b5%d0%bd%d0%b8%d0%b5\\_%d0%bb%d0%b8%d0%bf%d0%b8%d0%b4%d0%be%d0%b2](https://ru.wikipedia.org/wiki/%d0%9f%d0%b5%d1%80%d0%b5%d0%ba%d0%b8%d1%81%d0%bd%d0%be%d0%b5_%d0%be%d0%ba%d0%b8%d1%81%d0%bb%d0%b5%d0%bd%d0%b8%d0%b5_%d0%bb%d0%b8%d0%bf%d0%b8%d0%b4%d0%be%d0%b2) [in Russian].
- Vladimirov, Yu.A., & Archakov, A.I. (1972). *Perekisnoye okisleniye lipidov v biologicheskikh membranakh* [Peroxide oxidation of lipids in biological membranes]. Moscow: Nauka [in Russian].
- Baraboy, V.A., Orel, V.E., & Karnaukh, I.M. (1991). *Perekisnoye okisleniye i radiatsiya* [Peroxide oxidation and radiation]. Kyiv: Naukova Dumka [in Russian].
- Ushkalova, V.N., & Kadochnikova, G.D. (1987). Sposob opredeleniya produktov perekisnogo okisleniya lipidov v krovi [Method for determining the products of lipid peroxidation in the blood]. *USSR №3933845/28-13 1303938* [in Russian].
- Perekisnoye okisleniye lipidov [Peroxide oxidation of lipids]. Retrieved from: <https://bio.wikireading.ru/7792> [in Russian].
- Perekisnoye okisleniye lipidov [Peroxide oxidation of lipids]. Retrieved from: [http://trinita.ru/info/antioksidanty/perekisnoe\\_okislenie\\_lipidov.php](http://trinita.ru/info/antioksidanty/perekisnoe_okislenie_lipidov.php) [in Russian].
- Zavarzyna, V.A. (2008). Vilno-radykalni protsesy pry eksperimentalnii ishemii holovnoho mozku. Produkty perekysnogo oksyleniya lipidiv (Diienovii koniuhaty, TBK-reaktanty, shiffovi pidstavy) [Free-radical processes in experimental cerebral ischemia. Lipid peroxidation products (conjugated diene, TBA-reagents, shiffovy grounds)]. *Graduate thesis* [in Ukrainian].
- Chesnokova, N.P. (2004). *Tipovi patolohichni protsesy* [Typical pathological processes]. Saratov: Saratovskiy medychnyi universytet [in Ukrainian].
- Tarasov, N.I., Teplyakov, A.T., & Malakhovich, Ye.V. (2002). Stan perekysnogo oksyleniya lipidiv, antyoksydantnoho zakhystu krovi u khvorykh na infarkt miokarda, obtiazhnym nedostatnistiu krovoobihu [State peroxidation of lipids, antioxidant blood in patients with myocardial infarction, aggravated by heart failure]. *Ter. Arkhiv – Ter. Archive*, (12), 12-15 [in Ukrainian].
- Stalnaya, I.D. (1977). Metod opredeleniya diyenovykh kanyugatov, nenasyshchennykh zhirnykh kislot [Method for determination of dienic canugates, unsaturated fatty acids]. *Sovremennyye metody v biokhimii – Modern Methods in Biochemistry*, Moscow: Meditsina [in Russian].
- Kostyuk, V.A., Potapovich, A.I., & Lunets, Ye.F. (1984). Spektrofotometricheskoye opredeleniye diyenovykh konyugatov. [Spectrophotometric determination of diene conjugates]. *Voprosy meditsinskoj khimii – Issues of Medical Chemistry*, XXX (4), 125-127 [in Russian].
- Kurashvili, L.V., Kosyy, H.A., & Zakharova, I.R. (2003). *Sovremennoe predstavlenie o perekysnom oksylenii lipidov i antioksidantnoy sistemy pri patologichestkikh stanakh* [Modern understanding of lipid peroxidation and antioxidant system in pathological conditions]. Metodychnyy posibnyk. Penza: Inst usoversh. Vrachey MZ RF [in Russian].
- Zmist produktiv perekysnogo oksyleniya lipidiv v plazmi krovi vahitnykh zhinok [The content of lipid peroxidation products in the blood plasma of pregnant women]. – URL: <http://ukrefs.com.ua/page,3,124047-Soderzhanie-produktov-perekisnogo-okisleniya-lipidov-v-plazme-krovi-beremennyh-zhenshin.html> [in Ukrainian].
- Malonovy dialdegid [Malon dialdehyde]. Retrieved from: <http://www.likar.info/analize/malonovyj-dialdegid/> [in Russian].
- Malonovy dialdegid v krovi [Malondialdehyde in the blood]. Retrieved from: <http://www.helix.ru/kb/item/06-185> [in Russian].
- Vdovychenko, Yu.P., & Vitiuk, A.D. (2011). Likuvannia anovuliatornoho bezpliddia za naiavnosti hormonalno-imunolohichnykh porushen [Treatment of anovulatory infertility in the presence of hormone-immune disorders]. *Zdorovye zhenshchiny – Woman's Health*, 8 (64), 180-183 [in Ukrainian].
- Warriner, I.K., Meirik, O., & Hoffman, M. (2006). Rates of complication in first-trimester manual vacuum aspiration abortion done by doctors and mid-level providers in South Africa and Vietnam: a randomised controlled equivalence trial. *Lancet*, 368, 1965-1972.
- Sedgh, G., Shah, I.H., Ahman, E., Henshaw, S.K., & Bankole, A. (2012). Induced abortion: incidence and trends worldwide from 1995 to 2008. *Lancet*. 379 (9816), 625-632 [doi: 10.1016/S0140-6736(11)61786-8. Epub 2012 Jan 19].
- Podolskiy, V.I.V. (2016). Psykhosomaticheskaya kharakteristika sostoyaniya zdorovya zhenshchin fertyl'nogo vozrasta s besplodiem, soprovozhdayushchymysya narusheniyami vegetativnogo gomeostaza [Psychosomatic characteristics of the status of health of childbearing age women with infertility, accompanied with violation vegetative homeostasis]. *Reproduktivnoe zdorovye. Vostochnaya Evropa – Vegetative Health. Eastern Europe*, 6 (2), 178-185.
- Podolskiy, V.I.V. (2015). Rasprostranennost narusheniy vegetativnogo gomeostaza (vegeto-sosudistoy distonii) sredi zhenshchin fertyl'nogo vozrasta [The prevalence of vegetative homeostasis (vegeto-vascular dystonia) disorders among women of fertile age]. *Reproduktivnoe zdorovye. Vostochnaya Yevropa – Vegetative Health. Eastern Europe*, 4 (40), 45-52.
- Podolskiy, V.I.V. (2015). Vehetatyvnyi homeostaz ta yoho porushennia u zhinok fertyl'nogo viku z zminamy reproduktivnogo zdorovya [Vegetative homeostasis and its disorders in women of childbearing age with changes in reproductive health]. *Perinatologiya i pediatriya – Perinatology and Pediatrics*, 3 (63), 38-46 [in Ukrainian].

Отримано 12.04.17



## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. Журнал виходить 2 рази на рік.
2. Можливий друк українською, російською або англійською мовою.
3. Стаття повинна мати рекомендацію до друку з підписом керівника установи та експертний висновок про можливість відкритої публікації, завірений печаткою. Під текстом статті обов'язкові підписи всіх авторів. Особливо необхідно вказати прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання, місце роботи, посаду, електронну адресу кожного автора, а також прізвище, ім'я, по батькові, адресу, e-mail, телефон і факс автора, з яким можна вести листування та переговори.
4. Обсяг оригінальної статті, включаючи таблиці, рисунки, список літератури, резюме, повинен мати не менше 5 сторінок тексту.
5. Статтю треба друкувати на одній стороні аркуша формату А4 із розміщенням 1800–2000 друківаних знаків на сторінці (поля: верхнє і нижнє – по 2,5 см, лівє – 3 см, правє – 1,5 см, шрифт Times New Roman 14 пт через півтора інтервалу). Надсилати необхідно 2 видруковані примірники статті з печатками та супровідними документами на **поштову адресу**: Редакція журналу «Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології», видавництво «Укрмед-книга», ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна; електронний варіант у форматах \*.doc, \*.rtf – на електронну адресу [journaltdmy@gmail.com](mailto:journaltdmy@gmail.com), а також зареєструватися через форму OJS на сайті <http://ojs.tdmu.edu.ua>.
6. Рисунки слід готувати у форматах JPG, TIF, CDR, надсилати роздрукованими у 2 примірниках, а також у вигляді окремого графічного файлу. При скануванні потрібно забезпечити роздільну здатність зображення 300 dpi. Пріоритетним є надсилання оригіналів ілюстрацій. На звороті кожної ілюстрації необхідно вказати її номер, прізвища авторів і відмітки «Верх», «Низ». У підписах до мікрофотографій слід зазначити збільшення і метод фарбування матеріалу. Фотографії повинні бути контрастними, рисунки – чіткими. Таблиці повинні мати короткі заголовки і власну нумерацію. Відтворення одного й того ж матеріалу у вигляді таблиць і рисунків не допускається. Діаграми, графіки бажано створювати у програмі Microsoft Excel. Невеликі за об'ємом ілюстрації можна розміщувати по ходу тексту статті. Для формул варто використовувати редактор формул Microsoft Equation.
7. Статті треба писати з дотриманням основних вимог ДСТУ 3008-95 «Документація. Звіти у сфері науки і техніки. Структура і правила оформлення» за такою схемою:

УДК

**Ініціали і прізвища авторів** українською, російською та англійською мовами

*Повна назва установи*

**Назва роботи** (великими літерами)

Назва статті й резюме українською, російською та англійською (структуровані: мета дослідження; матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення; висновки) мовами (250–300 слів)

**Ключові слова** українською, російською та англійською мовами (до 8 слів)

**ВСТУП.** (Постановка проблеми в загальному вигляді, її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями, аналіз останніх опублікованих досліджень, у яких започатковано розв'язання даної проблеми, виділення не вирішеної частини загальної проблеми, якій присвячена означена робота.)

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ**

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** (Викладення об'єкта дослідження і методик, опис яких повинен бути достатнім для розуміння їх доцільності й можливості відтворення. У разі проведення експериментальних досліджень слід вказувати вид, стать, кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов'язаних із завданням тваринам болю, метод евтаназії. Обов'язковим є зазначення методик статистичного аналізу з обґрунтуванням вибору критеріїв достовірності оцінок.)

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** (Викладення основного фактичного матеріалу, повне обґрунтування отриманих наукових результатів, висловлення власного судження щодо одержаних результатів, порівняння його з тлумаченням подібних даних, наведених іншими авторами.)

**ВИСНОВКИ.**

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** (Подання бачення автора перспективності подальших шляхів розв'язання проблеми, висвітленої в роботі.)

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ** (друкування в порядку згадування джерел у квадратних дужках) формується двома блоками: традиційним та додатковим для закордонних баз даних (references).

**Вимоги до оформлення списку джерел у розділі СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

- Джерела оформляються згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006.
- Відсоткове співвідношення самоцитування – не більше 30 %, тобто якщо Ви використали 10 посилань, то з них Ваших робіт може бути не більше 3.

**Вимоги до оформлення додаткового списку літератури (REFERENCES)**

• Якщо наукова праця написана мовою, що використовує кириличний алфавіт, то її бібліографічний опис необхідно транслітерувати латинськими літерами, структурувати так:

– прізвище(а) й ініціали автора(ів) (транслітерація);

– рік публікації у круглих дужках;

– транслітерована назва публікації, назва англійською мовою у квадратних дужках;

– транслітерована назва джерела (журналу, конференції), через тире назва англійською мовою;

– вихідні дані (місце видання, сторінки) англійською мовою, залишаючи назву видавництва транслітерованою.

У кінці бібліографічного опису додати [in Ukrainian] чи [in Russian] відповідно.

• Транслітерація прізвищ авторів, залежно від мови оригіналу джерела, виконується відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 року № 55 «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латинцею» (для української мови) або вимог системи ВGN/PCGN (для російської мови).

• Доцільно використовувати системи автоматичної транслітерації:

– <http://www.sloynyk.ua/services/translit.php> (українська транслітерація);

– <http://ru.translit.net/?account=zagranpassport> (російська транслітерація).

• Список літератури подається в **APA Style** (розроблений «Manual of the American Psychological Association», 6th ed. (Washington, DC: APA, 2010)). Дивитися посилання он-лайн: <http://www.citationmachine.net/apa/cite-a-book>; <http://www.bibme.org/apa/book-citation/manual>.

Наприклад:

Автор(и). (Рік публікації). Назва. Інформація про публікацію (*назва журналу, том, випуск, сторінки*).

**Один автор** – Halych, M.L. (Рік публікації). *Назва*. Інформація про публікацію (Місто видання: Видавництво).

**Два автори** – Halych, M.L., & Ivchenko, P.S. (Рік публікації). *Назва*. Інформація про публікацію.

**Від трьох до семи авторів** – Halych, M.L., Ivchenko, P.S., & Venher, M.R. (Рік публікації). *Назва*. Інформація про публікацію.

**Більше семи авторів** – Halych, M.L., Ivchenko, P.S., Venher, M.R., Pylyp, V.L., Kravchuk, M.M., Ishchuk, R.V., ... Shvets, P.P. (Рік публікації). *Назва*. Інформація про публікацію.

8. Усі позначення фізичних величин та їх одиниць, цифрові дані клінічних і лабораторних досліджень необхідно подавати відповідно до Міжнародної системи одиниць (СІ) згідно з вимогами групи стандартів ДСТУ 3651-97 «Одиниці фізичних величин». Назви фірм, реактивів і препаратів наводити в оригінальній транскрипції.

9. Редакція виправляє орфографічні, пунктуаційні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, при потребі скорочує текст.

10. Автор несе повну відповідальність за достовірність даних, наведених у статті, й списку літератури.

11. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструють. Пріоритетне право на друк надають публікаціям передплатників журналу за наявності копій квитанцій про передплату, а також матеріалам, які замовила редакція. Передплатний індекс видання: 99879.

12. **До уваги авторів!** Статтям, опублікованим у нашому журналі, присвоюють DOI (Digital object identifier) – універсальний ідентифікатор цифрового об'єкта системи бібліографічних посилань CrossRef. Членами CrossRef наразі є 5 тис. видавців з усього світу. База даних його цитувань охоплює понад 75 млн журнальних статей та інших типів наукових публікацій. Наявність ідентифікатора DOI у статті дає можливість швидко знайти її в Інтернеті (для цитування) без необхідності тривалого пошуку на сайтах журналів. Присвоєння DOI науковим статтям дозволяє підвищити індекс цитування та рейтинг їх авторів. Наявність індексу DOI в кожній статті й у кожному номері журналу зокрема сприяє просуванню видання до міжнародних наукометричних баз.

13. Публікація статей платна. Вартість визначається за кількістю знаків, рисунків, діаграм після надсилання статті до редакції. Присвоєння індексу DOI оплачується додатково. Точний розмір оплати та банківські реквізити буде надіслано по e-mail після рецензування роботи. Квитанцію про оплату потрібно надсилати на вищевказану електронну або поштову адресу редакції.