

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

Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології

Науково-практичний журнал
заснований у 2008 р.

1(23)/2019

ТДМУ, «Укрмедкнига»
Тернопіль – 2019

Редакційна колегія

А. В. Бойчук, О. Є. Федорців, Eva Barg, Н. В. Банадига, Г. А. Павлишин, Т. Ф. Татарчук,
О. Р. Боярчук, С. М. Геряк, Л. М. Маланчук, І. М. Нікітіна, Н. В. Косей, В. І. Пирогова,
О. М. Носенко, І. Б. Венцківська, Dace Rezeberga, Ebert Andreas, А. Я. Сенчук,
Murat Gultekin, Barbara Królak-Olejnik, В. І. Медведь

Головний редактор – А. В. Бойчук
Відповідальний секретар – Ю. Б. Якимчук

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).

Журнал представлено в Каталозі періодичних видань України – індекс 99879, на порталі Національної бібліотеки України ім. В. І. Вернадського за адресою www.nbuv.gov.ua.

Журнал індексується в CrossRef, Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory, Index Copernicus, ROAD, BASE (Bielefeld Academic Search Engine).

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 № 4 від 26.03.2019 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 27.03.2019. Формат 60×84/8. Папір офсет. № 1. Гарнітура Arimo.
Друк офсет. Ум. друк. арк. 19,53. Обл.-вид. арк. 27,81. Тираж 600 пр. Зам. № 175.

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», 2019.
©«Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології», 2019.

Зміст

Contents

Педіатрія

Боярчук О. Р., Косовська В. О., Косовська Т. М. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МУКОВІСЦИДОЗУ В ДІТЕЙ 6
ТЕРНОПІЛЬСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Гевкалюк Н. О., Пинда М. Я., Пудяк В. Є., Посоленик Л. Я.,
Кучирка Л. І. СТАН СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ЗАХВОРЮ- 11
ВАНОСТІ В ДІТЕЙ ІЗ РОЗЛАДОМ АУТИСТИЧНОГО
СПЕКТРА

Горішний І. М., Горішний М. І., Мочульська О. М., Черно-
мидз І. Б., Синоверська О. Б. ДУСЛІДЖЕННЯ СТАНУ 15
КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНИМ ГАСТ-
РОДУОДЕНИТОМ

Кліщ О. В., Павлишин Г. А. ХАРАКТЕРИСТИКА ДІЯЛЬ-
НОСТІ НЕОНАТОЛОГІЧНОЇ СЛУЖБИ РІВНЕНСЬКО- 19
ГО ОБЛАСНОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРУ

Процайло М. Д. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ПОШКОДЖЕННЯ 24
МОРЕЛЬ-ЛАВАЛЛЕ В ДИТИНИ

Сурков Д. М., Мочульська О. М. КОНТРОЛЬ ТЕМПЕРА-
ТУРИ ТІЛА ПІД ЧАС ПРОВЕДЕННЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ 26
ГІПОТЕРМІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З ГІПОКСИЧНО-
ІШЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

Шульгай О. М., Кабакова А. Б., Мочульська О. М.,
Шульгай А.-М. А. ЗАСТОСУВАННЯ РОСЛИННИХ 33
ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ПАРАЗИТОЗІВ У ДІТЕЙ З
КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ

Акушерство та гінекологія

Андричук Т. П., Сенчук А. Я., Мартинова Д. А. ДІАГ-
НОСТИКА ТА КОРЕКЦІЯ МАГНІЄВОГО ДЕФІЦИТУ 38
У ВАГІТНИХ ІЗ ОБТЯЖЕНИМ ГІНЕКОЛОГІЧНИМ
АНАМНЕЗОМ

Антонюк-Кисіль В. М., Дзюбановський І. Я., Єнікеє-
ва В. М., Лічнер С. І., Липний В. М., Жулкевич І. В. 43
ПЛАНОВЕ ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО
СИМПТОМНОГО ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ
ВЕН У ВАГІТНИХ

Багатько О. В. ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТОК ІЗ ТРУБ-
НО-ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ БЕЗПЛІДДЯМ У ПРОЦЕСІ 55
ЛІКУВАННЯ

Бербець А. М. РОЗЛАДИ СНУ ТА ЗМІНИ КОНЦЕНТРА-
ЦІЙ МЕЛАТОНІНУ В СЛИНІ У ВАГІТНИХ ІЗ ПЛА- 60
ЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, РЕАЛІЗОВАНОЮ
У ВИГЛЯДІ ЗАТРИМКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО
РОСТУ ПЛОДА

Бойчук А. В., Шадріна В. С., Верещачіна Т. В. ГІПЕР-
ПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІЯ – СУЧАСНИЙ СИСТЕМНО- 67
ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОГЛЯД
ЛІТЕРАТУРИ)

Вовк І. Б., Горбань Н. Е., Лысяная Т. А., Нетреба Н. И.,
Пономарева И. Г. РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ФАК- 73

Pediatrics

Boyarchuk O. R., Kosovska V. O., Kosovska T. M. OSOBLIVOSTI PEREBIGU MUKOVISCIDOZU V DITEIY 6
TERNOPILSKOY OBLASTI

Gevkaliuk N. O., Pynda M. Ya., Pudiak V. E., Posolenuk L. Ya.,
Kuchyrka L. I. DENTAL DISEASE STATUS OF 11
CHILDREN WITH AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS

Horishnyi I. M., Horishnyi M. I., Mochulska O. M., Chornomydz I. B., Sinoverska O. B. STUDY OF BONE TISSUE 15
CHANGES IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRO-
DUODENITIS

Klishch O. V., Pavlyshyn H. A. CHARACTERISTICS OF 19
OPERATION OF THE NEONATOLOGICAL SERVICE IN
THE RIVNE REGIONAL PERINATAL CENTER

Protsailo M. D. CLINICAL CASE OF MOREL-LAVALLEE 24
LESION IN A CHILD

Surkov D. M., Mochulska O. M. TEMPERATURE CON- 26
TROL DURING THE THERAPEUTIC HYPOTHERMIA
PERIOD IN NEONATES WITH HYPOXIC-ISCHEMIC
ENCEPHALOPATHY

Shulhai O. M., Kabakova A. B., Mochulska O. M., Shul-
hai A.-M. A. APPLICATION OF THE HERBAL MEDICATION 33
IN TREATMENT OF PARASITOSIS IN CHILDREN WITH
COMORBID PATHOLOGY OF THE DIGESTIVE SYSTEM

Obstetrics and Gynecology

Andriychuk T. P., Senchuk A. Y., Martynova D. A. DIAG-
NOSTICS AND CORRECTION OF MAGNESIUM 38
DEFICIENCY IN PREGNANT WOMEN WITH
BURDENED GYNECOLOGICAL ANAMNESIS

Antonyuk-Kysil V. M., Dziubanovskyi I. Ya., Yenikeeva V. M.,
Lichner S. I., Lypnyi V. M., Zhulkevych I. V. PLANNED 43
SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY SYMPTOMATIC
CHRONIC VEIN DISEASE IN PREGNANT WOMEN

Bagatko O. V. QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH 55
TUBOPERITONEAL INFERTILITY DURING THE
TREATMENT

Berbets A. M. DISORDERS OF SLEEP AND CHANGES 60
OF CONCENTRATIONS OF MELATONIN IN SALIVA
IN PREGNANT WOMEN WITH PLACENTAL INSUFFI-
CIENCY, REALIZED AS INTRAUTERINE FETAL
GROWTH RESTRICTION

Boichuk A. V., Shadrina V. S., Vereshchahina T. V. HIPER-
PLAZIA ENDOMETRIYA – SUCASNIY SISTEMNO- 67
SYSTEM-PAHOGENETIC VIEW ON THE PROBLEM
(LITERATURE REVIEW)

Vovk I. B., Gorban N. E., Lysyanaya T. A., Netreba N. I.,
Ponomareva I. G. THE ROLE OF THE INFLAMMATORY 73

ТОРА В ГЕНЕЗЕ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА		FACTOR IN THE GENESIS OF HYPERPLASTIC CHANGES OF ENDOMETRIUM IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE
Дубик Л. В. РОЛЬ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ В ПАТОГЕНЕЗИ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ	81	Dubyk L. V. THE ROLE OF HEMOSTASIS SYSTEM IN PATHOGENESIS OF REPRODUCTIVE LOSSES
Дудченко Л. В. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ, ЗАЛЕЖНИХ ВІД ТЮТЮНОКУРІННЯ	85	Dudchenko L. V. PECULIARITIES OF CHILDBIRTH COURSE IN PREGNANT WOMEN, DEPENDENT ON TOBACCO SMOKING
Запорожченко М. Б., Сидоренко А. В. РЕЗУЛЬТАТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ І МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ В ЖІНОК, ХВОРИХ НА ПОЄДНАНУ ПАТОЛОГІЮ МАТКИ ЛЕЙОМІОМУ ТА АДЕНОМІОЗ	89	Zaporozhchenko M. B., Sidorenko A. V. THE RESULTS OF ULTRASOUND AND MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY IN WOMEN WITH COMBINED UTERUS PATHOLOGY WITH LEIOMYOMA AND ADENOMYOSIS
Крохмаль М. С., Тарасюк О. К., Трегуб В. В., Бібляк Ж. М. ОРГАНОЗБЕРІГАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ СУБМУКОЗНОЇ МІОМИ МАТКИ МЕТОДОМ ЕМБОЛІЗАЦІЇ МАТКОВИХ АРТЕРІЙ	94	Krohmal M. S., Tarasiuk O. K., Tregub V. V., Bibliak Z. M. ORGAN PRESERVING TREATMENT OF SUBMUCOSAL MYOMA BY ARTERY EMBOLIZATION METHOD
Любомирська К. С., Камишний О. М., Круть Ю. Я. РОЛЬ РЕЦЕПТОРІВ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ В ПАТОГЕНЕЗИ АСОЦІЙОВАНОГО З ПЕРЕДЧАСНИМИ ПОЛОГАМИ ПЕРЕДЧАСНОГО РОЗРИВУ ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК	101	Lyubomirskaya K. S., Kamyshnyi A. M., Krut Yu. Ya. THE ROLE OF RECEPTORS OF INNATE IMMUNITY IN THE PATHOGENESIS OF ASSOCIATED WITH PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES PRETERM LABOR
Маркін Л. Б., Попович О. І. УДОСКОНАЛЕННЯ ДОПОМОГИ ПРИ ПРОЛОНГОВАНИЙ ЛАТЕНТНІЙ ФАЗІ ПЕРШОГО ПЕРІОДУ ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТОНІЄЮ	110	Markin L. B., Popovytch O. I. IMPROVEMENT OF ASSISTANCE IN THE PROLONGED LATENT PHASE OF THE FIRST PERIOD OF LABOR IN WOMEN WITH PRIMARY ARTERIAL HYPOTHONY
Маркін Л. Б., Ященко Л. М. ПЛАЦЕНТАРНА НЕДОСТАТНІСТЬ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ПЕРЕНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ	114	Markin L. B., Yashchenko L. M. PLACENTAL INSUFFICIENCY AS A RISK FACTOR FOR POST-TERM PREGNANCY
Меленчук Л. М., Чорна Л. Б. РОЗРОБКА СИСТЕМИ ЕФЕКТИВНОГО ПРОГНОЗУВАННЯ, РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ І ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ЖІНОК ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА VEGF	119	Melenchuk L. M., Chorna L. B. DEVELOPMENT OF THE SYSTEM OF EFFECTIVE FORECASTING, EARLY DIAGNOSTICS AND PREVENTION OF PERINATAL PATHOLOGY IN WOMEN WITH THE PATHOLOGY OF THE SECTORAL SYSTEM DEPENDING ON THE GENOTYPE OF VEGF GENE POLYMORPHIC VARIANTS
Павловська О. М., Павловська К. М., Краснова Ж. О. ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ГЕМОРОЮ У ПОРОДІЛІ	126	Pavlovska O. M., Pavlovska K. M., Krasnova Zh. O. COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFICACY OF DIFFERENT SCHEMES OF DRUG CORRECTION OF EXTERNAL HEMORRHOIDS IN PUERPERAS
Стрелко Г. В., Айдін Б., Уланова В. В., Малюта О. В., Пісчана Т. Г., Короткевич Н. В., Коробко М. Ю. ЗАСТОСУВАННЯ КАЛЬЦІЮ ІОНОФОРУ У ПАЦІЄНТОК ЗІ ЗНИЖЕНИМ РЕПРОДУКТИВНИМ ПРОГНОЗОМ У ПРОТОКОЛАХ ДРТ	131	Strelko H. V., Aidin B., Ulanova V. V., Maliuta O. V., Pischana T. H., Korotkevych N. V., Korobko M. Yu. THE USE OF CALCIUM IONOPHORE IN IVF – ICSI PROTOCOLS IN PATIENTS WITH A REDUCED REPRODUCTIVE PROGNOSIS
Франчук О. А., Франчук М. О. ЛІКУВАННЯ ПЕРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АДАПТОЛУ І СЕДАТИВНИХ ПРЕПАРАТІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ	136	Franchuk O. A., Franchuk M. O. TREATMENT OF PREMENSTRUAL SYNDROME WITH THE USE OF ADAPTOL AND SEDATIVE PREPARATIONS OF PLANT ORIGIN
Шаганов П. Ф. КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК ІЗ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ БЕЗПЛІДДЯМ ТА РЕЗУЛЬТАТИ МОРФОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СПАЙОК У ДАНОЇ КАТЕГОРІЇ ПАЦІЄНТОК	140	Shaganov P. F. SOME PECULIARITIES OF HISTORY AND CLINICAL DATA OF PATIENTS WITH TUBO-PERITONEAL INFERTILITY AND RESULTS OF THE MORPHOLOGICAL RESEARCH OF ADHESIONS IN THIS CATEGORY OF PATIENTS
Шаргородська Є. Б., Школьник О. С., Потапов І. А., Рачкевич О. С., Макух Г. В. РОЛЬ ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ У ПОПЕРЕДЖЕННІ ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ:	146	Shargorodska Ye. B., Shkolnyk O. S., Potapov I. A., Rachkevich O. S., Makukch H. V. THE ROLE OF FOLIC ACID IN PREVENTING BIRTH DEFECTS: RESULTS OF

РЕЗУЛЬТАТИ АНОНІМНОГО АНКЕТУВАННЯ ЖІНОЧОГО НАСЕЛЕННЯ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ	ANONYMOUS QUESTIONNAIRES OF THE FEMALE POPULATION OF THE LVIV REGION
Щербина І. М., Потапова Л. В., Ліпко О. П., Скорбач О. І. КОРЕКЦІЯ ОПОРНО-РУХОВИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК В ПЕРИМENOПАУЗІ 152	Shcherbina I. M., Potapova L. V., Lipko O. P., Skorbach O. I. TREATMENT OF MUSCULOSKELETAL DISORDERS IN WOMEN IN PERIMENOPAUSE
Щербина М. О., Ліпко О. П., Щербина І. М., Мерцалова О. В., Потапова Л. В. НОВІ ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ НЕСПРИЯТЛИВИХ ПЕРИНАТАЛЬНИХ НАСЛІДКІВ У ЖІНОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ 156	Scherbina M. O., Lipko O. P., Scherbina I. M., Mertsalova O. V., Potapova L. V. NEW APPROACHES IN PREVENTION OF UNFAVOURABLE PERITONEAL OUTCOMES IN WOMEN WITH MISCARRIAGE
Круть Ю. Я., Шевченко А. О., Сюсюка В. Г. СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ВИЗНАЧЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ 160	Krut Yu. Ya., Shevchenko A. O., Syusyuka V. G. CURRENT OPPORTUNITIES FOR DETERMINING OF PREDICTORS OF THREATENED PRETERM LABOR
ДО ЮВІЛЕЮ ВИДАТНОГО УКРАЇНСЬКОГО ПЕДІАТРА ІВАНА СЕМЕНОВИЧА СМІЯНА 165	ANNIVERSARY OF THE FAMOUS UKRAINIAN PEDIATRICIAN IVAN SMIIAN

©О. Р. Боярчук, В. О. Косовська, Т. М. Косовська

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

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МУКОВІСЦИДОЗУ В ДІТЕЙ ТЕРНОПІЛЬСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Мета дослідження – встановити особливості клінічного перебігу муковісцидозу в дітей Тернопільської області.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 15 дітей Тернопільської області, хворих на муковісцидоз. Оглянуто 5 дітей під час їх перебування у стаціонарі.

Результати дослідження та їх обговорення. Ідеальними можна вважати виявлення хворих на муковісцидоз під час неонатального скринінгу і початок лікування одразу ж після встановлення діагнозу навіть за відсутності клінічних проявів. Діагноз муковісцидозу в усіх пацієнтів підтверджено в Західноукраїнському спеціалізованому дитячому медичному центрі. При дослідженні генотипу було виявлено різні види мутацій, але найчастіше траплялась мутація F508del/F508del. Ми визначили, що більшість дітей досягла десятирічного віку. Час встановлення діагнозу муковісцидозу був різний: до 1 року – у 2 дітей (13,3 %), від 2 до 5 років – у 5 дітей (33,3 %), від 5 до 10 років – у 8 дітей (53,4 %). Встановлено, що, чим пізніше у хворого діагностують захворювання, тим тяжчий його перебіг і нижча ефективність лікування. У цих дітей відмічали багаторазові рецидиви запальних процесів у бронхах – у 10 хворих (66,6 %), додаткових пазухах носа – у 5 (33,3 %), порушень функції підшлункової залози – у 15 (100,0 %), розвитку резистентності патогенної мікрофлори до антибіотиків – у 15 (100,0 %). Тому в цих дітей лікування ускладнювалось і, відповідно, ефективність його знижувалась. Майже в половини пацієнтів, а саме у 7 (46,6 %), внаслідок тривалої гіпоксії виявлено деформацію пальців і нігтів у вигляді «барабаних паличок» та «годинникових скелець». Легеневу гіпертензію діагностовано в 4 пацієнтів (26,6 %). Деформацію грудної клітки (бочкоподібна, розширена в передньо-задньому розмірі) відмічено в 7 дітей (46,6 %). Холестатичний гепатит виявлено в 5 хворих (33,3 %). Порушення толерантності до глюкози діагностовано у 2 дітей (13,3 %).

Висновки. У структурі хворих на муковісцидоз дітей Тернопільської області переважають дівчатка та мешканці сільської місцевості. На сьогодні більша частина дітей області з муковісцидозом (53,3 %) досягла віку старше 10 років. У дітей нашого регіону переважає мутація F508del/F508del (66,7 %). У більшості дітей (53,4 %) захворювання було діагностовано після 5 років. У дебюті хвороби найчастіше спостерігали затяжні обструктивні бронхіти (66,7 %) та порушення функції підшлункової залози (100,0 %). Серед ускладнень переважали кісткові деформації, ознаки хронічної гіпоксії та висока частота інфікування золотистим стафілококом (73,3 %) і синьогнійною паличкою (46,7 %). Необхідно збільшити настороженість щодо діагностики муковісцидозу на ранніх стадіях для покращення якості й подовження тривалості життя дітей.

Ключові слова: муковісцидоз; діти; особливості перебігу патології.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ ТЕРНОПОЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Цель исследования – установить особенности клинического течения муковисцидоза у детей Тернопольской области.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезней 15 детей Тернопольской области, больных муковисцидозом. Проведен осмотр 5 детей во время их пребывания в стационаре.

Результаты исследования и их обсуждение. Идеальными можно считать выявление больных муковисцидозом во время неонатального скрининга и начало лечения сразу же после установления диагноза даже при отсутствии клинических проявлений. Диагноз муковисцидоза у всех пациентов подтвержден в Западноукраинском специализированном детском медицинском центре. При исследовании генотипа было обнаружено различные виды мутаций, но чаще всего встречалась мутация F508del/ F508del. Мы определили, что большинство детей достигло десятилетнего возраста. Время установления диагноза муковисцидоза было разным: до 1 года – у 2 детей (13,3 %), от 2 до 5 лет – у 5 детей (33,3 %), от 5 до 10 лет – у 8 детей (53,4 %). Установлено, что, чем позже у больного диагностируют заболевание, тем тяжелее его течение и ниже эффективность лечения. У этих детей отмечали многократные рецидивы воспалительных процессов в бронхах – у 10 больных (66,6 %), придаточных пазухах носа – у 5 (33,3 %), нарушенной функции поджелудочной железы – у 15 (100,0 %), развитие резистентности патогенной микрофлоры к антибиотикам – у 15 (100,0 %). Поэтому у этих детей лечение осложнялось и, соответственно, эффективность его снижалась. Почти у половины пациентов, а именно у 7 (46,6 %), вследствие длительной гипоксии выявлено деформацию пальцев и ногтей в виде «барабанных палочек» и «часовых стеклышек». Легочную гипертензию диагностировано у 4 пациентов (26,6 %). Деформацию грудной клетки (бочкообразная, расширенная в передне-заднем размере) отмечено у 7 детей (46,6 %). Холестатический гепатит обнаружено у 5 больных (33,3 %). Нарушение толерантности к глюкозе диагностировано у 2 детей (13,3 %).

Выводы. В структуре больных муковисцидозом детей Тернопольской области преобладали девочки и жители сельской местности. На сегодня большая часть детей области с муковисцидозом (53,3 %) достигла возраста старше 10 лет. У детей нашего региона преобладала мутация F508del/F508del (66,7 %). У большинства детей (53,4 %) заболевание было диагностировано после 5 лет. В дебюте болезни чаще всего наблюдали затяжные обструктивные бронхиты (66,7 %) и нарушения функции поджелудочной железы (100,0 %). Среди осложнений преобладали костные деформации, признаки хронической гипоксии и высокая частота инфицирования золотистым стафилококком (73,3 %) и синегнойной палочкой (46,7 %). Необходимо увеличить настороженность относительно диагностики муковисцидоза на ранних стадиях для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни детей.

Ключевые слова: муковисцидоз; дети; особенности течения патологии.

FEATURES OF COURSE OF CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN OF TERNOPIL REGION

The aim of the study – to determine the peculiarities of the clinical course of cystic fibrosis in children of the Ternopil region.

Materials and Methods. A retrospective analysis of history of the diseases of 15 children of the Ternopil region, patients with cystic fibrosis was conducted. 5 children were examined during their stay in the hospital.

Results and Discussion. Ideally, detection of patients with cystic fibrosis during neonatal screening and initiation of treatment can be considered immediately after diagnosis, even in the absence of clinical manifestations. The diagnosis of cystic fibrosis in all patients is confirmed in the Western Ukrainian Specialized Children's Medical Center. In the study of the genotype, various types of mutations were detected, but the most commonly occurring mutation was F508del / F508del. We determined that most children were 10 years old. The time of diagnosis of cystic fibrosis is different: up to 1 year – in 2 children (13.3 %); from 2 to 5 years – in 5 children (33.3 %); from 5 to 10 years – in 8 children (53.4 %). It is established that the later the patient is diagnosed with the disease, the heavier it is going through and the lower the effectiveness of treatment. In these children, multiple recurrences of inflammatory processes in bronchuses were noted – in 10 (66.6 %) patients, additional nasal sinuses – in 5 (33.3 %), pancreatic dysfunction disorders – in 15 (100.0 %), development of resistance to pathogenic microflora to antibiotics – in 15 (100.0 %). Therefore, in these children, treatment was complicated and, accordingly, its effectiveness was reduced. Nearly half of patients, namely 7 (46.6 %), due to prolonged hypoxia, deformed fingers and nails in the form of "drum sticks" and "clock clocks". Pulmonary hypertension is diagnosed in 4 patients (26.6 %). Deformation of the chest (barrel, enlarged in the anterior-posterior size) was noted in 7 children (46.6 %). Cholestatic hepatitis was detected in 5 patients (33.3 %). Two children (13.3 %) were diagnosed with glucose intolerance.

Conclusions. In the structure of patients with cystic fibrosis children of the Ternopil region dominate the girls and the inhabitants of the countryside. Today, the majority of children with cystic fibrosis (53.3 %) reached the age of over 10 years. The children of our region are dominated by the mutation F508del / F508del (66.7 %). In most children (53.4 %) the disease was diagnosed after 5 years. In the debut of the disease, protracted obstructive bronchitis (66.7 %) and pancreatic dysfunction (100.0 %) were most often observed. Among the complications, bone deformities, signs of chronic hypoxia and a high incidence of infection with golden staphylococci (73.3 %) and blue-purulent rod (46.7 %) predominated. It is necessary to increase the caution in early diagnosis of cystic fibrosis in order to improve the quality and lengthen the life expectancy of children.

Key words: cystic fibrosis; children; peculiarities of pathology.

ВСТУП. Муковісцидоз – одне з найбільш розповсюджених генетично детермінованих захворювань з ауто-сомно-рецесивним типом успадкування, що зумовлені мутацією гена трансмембранного регулятора муковісцидозу, характеризуються ураженням залоз зовнішньої секреції, тяжкими ураженнями органів дихання та шлунково-кишкового тракту.

На сьогодні в Україні ця патологія є однією з найбільш серйозних та невирішених проблем сучасної медицини, пов'язаною зі значними моральними, фізичними й матеріальними затратами сім'ї, органів охорони здоров'я і суспільства в цілому. За тяжкістю перебігу, частотою ускладнень і летальністю муковісцидозу у всьому світі займає одну з провідних позицій у структурі захворювань. У дітей раннього віку дане захворювання зумовлює поліорганну недостатність. Близько 85 % смертності при цьому є наслідком ураження легень [1].

Муковісцидоз найчастіше трапляється серед людей європеїдної раси. Кожен 25-й європеєць є носієм гена даного захворювання. Щороку у світі народжуються 45–50 тисяч дітей із цією патологією, а гетерозиготних носіїв налічується десятки мільйонів. Так, в Америці – 1000, Великій Британії, Франції – 500–700, Росії – 300. Різниця розповсюдженості залежно від статі не суттєва. Дуже рідко дане захворювання діагностують у представників монголоїдної раси [2].

Поширеність муковісцидозу у світі та Україні значно відрізняється (табл. 1). Найбільшу кількість випадків зареєстровано у Фінляндії, а найменшу – в Данії та Північній Ірландії. Україна займає друге місце у світі за частотою виникнення цього захворювання.

Точну частоту муковісцидозу в Україні не встановлено. За офіційними даними (2016 р.), на обліку перебуває 674 дитини з муковісцидозом. За результатами неонатального скринінгу на муковісцидоз 2013–2014 рр., середня частота муковісцидозу в Україні становила 1:8400.

Ці дані слід вважати попередніми у зв'язку з тимчасовим припиненням з 2015 р. неонатального скринінгу на муковісцидоз та недостатністю інформації щодо популяційної частоти захворювання в Україні.

Розвиток муковісцидозу пов'язаний з мутацією гена, який розміщений на 7 хромосомі. Цей ген відповідає за синтез трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ) і функціонує як регульований циклічним аденозинмонофосфатом хлорний канал на апікальній поверхні епітеліальних клітин. Дитина захворіє на муковісцидоз тільки в тому випадку, якщо отримає ген від обох батьків. Якщо ген муковісцидозу має один з батьків, дитина стане лише його носієм. Ген зберігає інформацію про білковий канал, який регулює вхід Na^+ і Cl^- через клітинну мембрану. Якщо інформація в гені пошкоджена (тобто виникла мутація гена), то білковий канал не «працює» і клітина втрачає як Cl^- , так і Na^+ [3].

Описано більш ніж дві тисячі різновидів мутацій, найчастіше трапляється мутація F508del. Хворі на муковісцидоз, які мають в обох алелях однакові мутації, є гомозиготами, а ті, які мають у двох алелях ТРБМ гена різні види мутацій, – компаундними (збірними) гетерозиготами. Батьки хворого на муковісцидоз переважно є гетерозиготними носіями ТРБМ гена [4].

Таблиця 1. Поширеність муковісцидозу у світі та Україні

Країна	Частота виникнення
Фінляндія	1:40 000
Україна	1:8400
Латинська Америка	1:5000
Росія	1:3800
Велика Британія	1:2500
Північна Ірландія	1:1700
Данія	1:1700

На початку 30-х років минулого століття, коли було вперше описано це захворювання, середня тривалість життя хворих не перевищувала 2 років. Сьогодні дана патологія піддається лікуванню [5]. Тому діагноз муковісцидозу вже не є вироком, а тривалість життя таких хворих останнім часом у багатьох розвинутих країнах світу значно зросла, що зумовлено високим рівнем надання медичних послуг. Так, у США середня тривалість життя хворих на муковісцидоз у 1970 р. становила 16 років, а в 2000 р. – 32 [6]. У розвинутих країнах цей показник зростає постійно, і чим пізніше народилися такі хворі, тим якісніше лікування вони отримують, а прогнози щодо середньої тривалості їх життя суттєво покращуються. Проте середня тривалість життя українських пацієнтів удвічі менша (близько 16 років) порівняно з відповідним показником у розвинутих країнах. Така ситуація насамперед зумовлена значною кількістю невирішених на сьогодні проблем з надання своєчасної та адекватної медичної допомоги хворим на муковісцидоз.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – встановити особливості клінічного перебігу муковісцидозу в дітей Тернопільської області.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дизайн дослідження: проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 15 дітей Тернопільської області, хворих на муковісцидоз. Оглянуто 5 дітей під час їх перебування у стаціонарі.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. У структурі хворих на муковісцидоз переважали дівчатка – 9 дітей (60 %). Серед пацієнтів мешканців міста було 5 (33,33 %), села – 10 (66,67 %).

За віком дітей розподілили таким чином: до 1 року – 1 (6,7 %), від 1 до 3 років – немає, від 3 до 6 років – 2 (13,3 %), від 6 до 10 років – 4 (26,7 %), старші 10 років – 8 (53,3 %) (рис. 1).

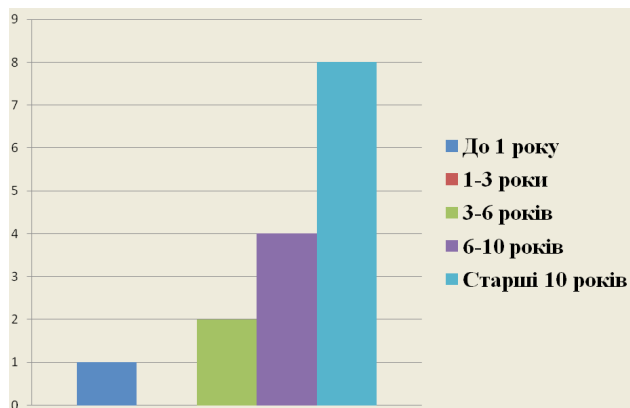


Рис. 1. Розподіл дітей за віком.

Діагноз муковісцидозу в усіх пацієнтів підтверджено в Західноукраїнському спеціалізованому дитячому медичному центрі та при дослідженні генотипу було виявлено різні види мутацій (табл. 2). Проаналізувавши результати генетичних досліджень дітей з муковісцидозом, ми виявили, що найчастіше трапляється мутація F508del/F508del – у 10 пацієнтів (66,7 %).

У 3 дітей (20,0 %) перші клінічні прояви захворювання виникли протягом першого півріччя життя, у 12 (80,0 %) – перших двох років. Час встановлення діагнозу муковісцидозу був різний: до 1 року – в 2 дітей (13,3 %),

від 2 до 5 років – у 5 дітей (33,3 %), від 5 до 10 років – у 8 дітей (53,4 %).

Таблиця 2. Види мутацій в обстежених дітей

№ за/п	Вид мутацій	Кількість хворих
1	F508del/F508del	10
2	CFTRdele 2,3 (21kb) та R553 X	1
3	F508del/185+G-T	1
4	F508del/G542	1
5	F508del/621-1G-T	1
6	F508del/R553X	1

Найбільш пізньою була діагностика муковісцидозу в однієї дівчинки, яка часто хворіла на пневмонії. Із чотирирічного віку в неї діагностовано синдром мальабсорбції, у восьмирічному віці – кістоподібні утвори підшлункової залози і лише в 9 років – муковісцидоз. За даними літератури, діагноз муковісцидозу слід вважати своєчасно встановленим протягом перших двох років життя, без ускладнень та при дуже доброму, доброму і задовільному стані хворого [2]. Звичайно, ідеальними можуть бути виявлення хворих на муковісцидоз під час неонатального скринінгу і початок лікування одразу ж після встановлення діагнозу навіть за відсутності клінічних проявів [5].

Несвоєчасне виявлення захворювання та пізно розпочате лікування призвели до розвитку ускладнень. У цих дітей відмічали багаторазові рецидиви запальних процесів у бронхах – у 10 хворих (66,6 %), додаткових пазухах носа – у 5 (33,3 %), порушень функції підшлункової залози – у 15 (100,0 %), розвиток резистентності патогенної мікрофлори до антибіотиків – у 15 (100,0 %). Тому лікування в них ускладнювалось і, відповідно, ефективність його знижувалась [2].

Майже в половині пацієнтів, а саме у 7 (46,6 %), внаслідок тривалої гіпоксії виявлено деформацію пальців і нігтів у вигляді «барабаних паличок» та «годинникових скелець». Легеневу гіпертензію діагностовано в 4 пацієнтів (26,6 %). Деформацію грудної клітки (бочкоподібна, розширена в передньо-задньому розмірі) відмічено в 7 дітей (46,6 %). Холестатичний гепатит виявлено в 5 хворих (33,3 %). Порушення толерантності до глюкози діагностовано у 2 дітей (13,3 %) (табл. 3).

У більшості пацієнтів (73,3 %) відмічали хронічну колонізацію *Staphylococcus aureus*, а в 7 (46,7 %) – *Pseudomonas aeruginosa*.

Було виявлено, що в одній сім'ї у трьох дітей діагностовано муковісцидоз, а одна дитина померла до 1 року.

Встановлено, що, чим пізніше у хворого діагностують муковісцидоз, тим тяжчий його перебіг і нижча ефективність лікування.

Лікування – антибіотикотерапія (амоксиклав, ципрофлоксацин, тобраміцин). Усі діти додатково приймали сіль (віком до 3 років – 2–3 г/добу, старші 3 років – 3–5 г/добу), ферменти підшлункової залози (креон), урсофальк, щоферно – муколітики (ацетилцистеїн, карбоцистеїн амброксолу гідрохлорид), періодично – полівітамінні комплекси.

Таким чином, перебіг муковісцидозу характеризується наявністю ознак хронічної гіпоксії та призводить до розвитку різноманітних ускладнень з боку інших органів і систем організму.

Таблиця 3. Критерії муковісцидозу в дітей

Симптом	Пацієнти (n=15)														
	вік дитини														
	11 років	5 місяців	6 років	12 років	17 років	10 років	11 років	15 років	5 років	10 років	13 років	15 років	7 років	11 років	13 років
	час встановлення діагнозу														
	4 роки	4 місяці	6 років	1 рік	6 років	8 років	5 років	7 років	4 роки	6 років	7 років	6 років	2 роки	9 років	5 років
Генетична мутація*	1	2	1	1	3	1	4	5	1	6	1	1	1	1	1
Потова проба, мЕкв/л	148	84	106	93	102	96	108	95	101	89	104	92	112	92	97
Деформація грудної клітки	+	+		+	+	+	+	+							
Відставання у фізичному розвитку	+					+			+				+		+
«Барабанні палички»			+	+		+		+		+				+	+
«Годинникові скельця»			+	+		+		+		+				+	+
Легенева гіпертензія						+					+		+		+
Холестатичний гепатит			+		+			+			+				+
Інфікованість Staphylococcus aureus	+		+	+	+		+	+		+	+	+		+	+
Інфікованість Pseudomonas aeruginosa			+		+	+		+			+	+		+	
Порушення толерантності до глюкози									+			+			
Порушення нервово-психічного розвитку				+	+										

Примітка. * – відповідно до нумерації в таблиці 2.

ВИСНОВКИ. 1. У структурі хворих на муковісцидоз дітей Тернопільської області переважають дівчатка та мешканці сільської місцевості.

2. На сьогодні більша частина дітей області з муковісцидозом (53,3 %) досягла віку старше 10 років.

3. У дітей нашого регіону переважає мутація F508del/F508del (66,7 %).

4. У більшості дітей (53,4 %) захворювання було діагностовано після 5 років.

5. У дебюті хвороби найчастіше спостерігали затяжні обструктивні бронхіти (66,7 %) та порушення функції підшлункової залози (100,0 %).

6. Серед ускладнень переважали кісткові деформації, ознаки хронічної гіпоксії та висока частота інфікування золотистим стафілококом (73,3 %) і синьогнійною паличкою (46,7 %).

7. Необхідно збільшити настороженість щодо діагностики муковісцидозу на ранніх стадіях для покращення якості й подовження тривалості життя дітей.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ – оцінити якість життя дітей з муковісцидозом після проведеного лікування протягом 6 місяців, визначити залежність між видом мутації та якістю життя пацієнтів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ивкина С. С. Муковисцидоз у детей / С. С. Ивкина, Л. В. Кривицкая, Т. А. Латохо // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 4 (46). – С. 90–96.

2. Bush A. Cystic fibrosis / A. Bush, M. Gotz // Eur. Resp. Mon. – 2006. – Vol. 15. – P. 234–289.

3. Гошовська І. І. Муковісцидоз у дітей: патоморфологічні особливості / І. І. Гошовська, Ю. І. Кузик, Н. А. Гошовська // Вісн. наук. дослідж. – 2015. – № 4. – С. 29–32.

4. Муковісцидоз у дітей: помилки ранньої діагностики та їх аналіз / О. М. Охотнікова, Ю. І. Гладуш, Т. П. Іванова [та ін.] // Клініч. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2013. – Т. 64, № 5. – С. 15–21.

5. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children / S. S. Wang, L. A. O'Leary, S. C. Simmons, M. J. Khoury // J. Pediatr. – 2002. – Vol. 141. – P. 804–810.

6. Hodson M. Cystic fibrosis / M. Hodson, G. Duncan, A. Bush // Cystic fibrosis. Third edition London: Edward Arnold (Publishers)Ltd. – 2007. – P. 477.

REFERENCES

1. Ivkina, S.S., Krivitskaya L.V., & Latokho, T.A. (2015). Mukovystsydoz u detey [Cystic fibrosis in children]. *Problemy zdorovya i ekologii – Health and Ecology Problem*, 4 (46), 90-96 [in Russian].
2. Bush, A., & Gotz, M. (2006) Cystic fibrosis. *Eur. Resp. Mon.*, 15, 234-289.
3. Hoshovska, Yu.I., & Kuzyk, N.A. (2015). Mukovytskydoz u ditei: patomorfologichni osoblyvosti [Cystic fibrosis in children: pathomorphological features]. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Bulletin of Scientific Research*, 4, 29-32 [in Ukrainian].
4. Okhotnikova, O.M., Hladush, Yu.I., & Ivanova, T.P. (2013). Mukovystsydoz u ditei: pomylky rannioi diahnostyky ta yikh analiz [Cystic fibrosis in children: early diagnosis errors and their analysis]. *Klinichna imunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia – Clinical Immunology. Allergology. Infectology*, 5, 64. 15-21.
5. Wang, S.S., O'Leary, L.A., Simmons, S.C. & Khoury, M.J. (2002). The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. *J. Pediatr.*, 141, 804-810.
6. Hodson, M., Duncan, G., & Bush, A. (2007). *Cystic fibrosis*. Third edition London: Edward Arnold (Publishers). Ltd.

Отримано 11.02.19

УДК 616.31-06:616.89-008.444.4-053.2
DOI 10.11603/24116-4944.2019.1.10174

©Н. О. Гевкалюк, М. Я. Пинда, В. Є. Пудяк, Л. Я. Посоленик, Л. І. Кучирка
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

СТАН СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ В ДІТЕЙ ІЗ РОЗЛАДОМ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРА

Мета дослідження – вивчити поширеність та інтенсивність карієсу тимчасових і постійних зубів, захворювань тканин пародонта у дітей із розладом аутистичного спектра.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на базі Благодійної організації «Дім милосердя» (м. Чортків), що опікується дітьми з особливими потребами, зокрема з розладом аутистичного спектра. Було обстежено 81 дитину з розладом аутистичного спектра віком від 2 до 18 років. В опитувальному листі для батьків зазначали обсяг санітарно-просвітницької роботи. Стан гігієни порожнини рота визначали за індексом Федорова – Володкіної, стан твердих тканин зубів у дітей – на підставі показників інтенсивності карієсу кп, кпп, КПВ+кп, КПВ+кпп за методикою ВООЗ. Рівень стоматологічної допомоги оцінювали за П. А. Леусом.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз опитувальних листів показав недостатній обсяг санітарно-просвітницької роботи серед цього контингенту дітей, тому проведено санітарно-гігієнічне навчання – інформаційно-просвітницьку театралізовану виставу. За результатами опитування батьків дітей із розладом аутистичного спектра щодо особливостей харчування, в 41,97 % дітей була нормальна харчова поведінка, 16,05 % обстежених тривалий час тримали їжу за щокою, а 53,08 % дітей віддавали перевагу м'яким продуктам та кулінарно обробленій їжі. Середнє значення індексу Федорова – Володкіної становило 2,97 бала, що свідчило про поганий рівень гігієни порожнини рота. Рівень стоматологічної допомоги виявився недостатнім (16,7 %). Розповсюдженість карієсу тимчасових та постійних зубів становила 84,81 % при інтенсивності ураження $9,74 \pm 0,17$. У структурі захворювань тканин пародонта переважав хронічний катаральний гінгівіт (87,65 %), поширеність локалізованого та генералізованого пародонтиту – 17,28 %. Зубощелепні аномалії визначались у 86,04 % дітей. Самотравмування було виявлено в 48,01 % дітей.

Висновок. Висока поширеність та інтенсивність карієсу зубів, захворювань тканин пародонта в дітей із розладом аутистичного спектра є підставою для обґрунтування і запровадження ефективних методів первинної профілактики.

Ключові слова: стоматологічна захворюваність; діти; розлад аутистичного спектра.

СОСТОЯНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВОМ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Цель исследования – изучить распространенность и интенсивность кариеса временных и постоянных зубов, заболеваний тканей пародонта у детей с расстройством аутистического спектра.

Материалы и методы. Исследования проводили на базе Благотворительной организации «Дом милосердия» (г. Чортков), под опекой которой находятся дети с особыми потребностями, в частности с расстройством аутистического спектра. Было обследовано 81 ребенка с расстройством аутистического спектра в возрасте от 2 до 18 лет. В опросительном листе для родителей указывали объем санитарно-просветительской работы. Состояние гигиены полости рта определяли по индексу Федорова – Володкиной, состояние твердых тканей зубов у детей – на основании показателей интенсивности кариеса кп, кпп, КПУ+кп, КППУ+кпп по методике ВОЗ. Уровень стоматологической помощи оценивали по П. А. Леусу.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ опросительных листов показал недостаточный объем санитарно-просветительской работы среди этого контингента детей, поэтому проведено санитарно-гигиеническое обучение – информационно-просветительский театрализованный спектакль. По результатам опроса родителей детей с расстройством аутистического спектра относительно особенностей питания, в 41,97 % детей нормальное пищевое поведение, 16,05 % обследованных длительно время держали пищу за щекой, а 53,08 % детей предпочитали мягкие продукты и кулінарно оброблену їжу. Среднее значение индекса Федорова – Володкиной составило 2,97 бала, что свидетельствовало о плохом уровне гигиены полости рта. Уровень стоматологической помощи оказался недостаточным (16,7 %). Распространенность кариеса временных и постоянных зубов составила 84,81 % при интенсивности поражения $9,74 \pm 0,17$. В структуре заболеваний тканей пародонта превалировал хронический катаральный гингивит (87,65 %), распространенность локализованного и генерализованного пародонтита – 17,28 %. Зубочелюстные аномалии определялись у 86,04 % детей. Самотравмирование было обнаружено у 48,01 % детей.

Вывод. Высокая распространенность и интенсивность кариеса зубов, заболеваний тканей пародонта у детей с расстройством аутистического спектра является основанием для обоснования и внедрения эффективных методов первичной профилактики.

Ключевые слова: стоматологическая заболеваемость; дети; расстройство аутистического спектра.

DENTAL DISEASE STATUS OF CHILDREN WITH AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS

The aim of the study – to investigate the prevalence and intensity of dental caries and parodontal diseases among children with autistic spectrum disorders.

Materials and Methods. The research was held in charity organization "Dim myloserdia" in Chortkiv, which takes care of children with special needs especially with autistic spectrum disorders. 81 children with autistic spectrum disorders aged 2–18 were

examined. Personal, social and health education was determined by analyzing parents' questionnaire lists. Oral hygiene status was investigated using Fedorov-Volodkina index. The hard tissues status was studied using the measures of the dental caries intensity by WHO methods. The level of dental health service was evaluated by P. A. Leus.

Results and Discussion. The analysis of the questionnaire lists showed the insufficiency of personal, social and health education among children with autistic spectrum disorders, so health and oral hygiene teaching events including theatrical and educational play were held. The results of parents' questionnaire lists about the nutrition peculiarities showed that 41.97 % of children have a good level of nutrition habits, 16.05 % of examined children keep their food in cheeks, 53.08 % of children tend to eat soft and processed food. The average value of Fedorov-Volodkina index is 2.97 points which indicates the bad level of oral dental hygiene. The level of dental health service is insufficient (16.7 %). The prevalence of dental caries is 84.81 % in the presence of intensity (9.74 ± 0.17). Chronic catarrhal gingivitis leads among parodontal disease (87.65 %), the prevalence of localized and generalized parodontitis is 17.28 %. Dentofacial anomalies were indicated in 86.04 % of children. Self-injurious behavior was revealed in 48.01 % of children.

Conclusion. High prevalence and intensity of dental caries and parodontal disease among children with autistic spectrum disorders confirms the need of effective primary dental prophylaxis methods induction.

Key words: dental disease; children; autistic spectrum disorders.

ВСТУП. Незважаючи на численні лікувально-профілактичні заходи, рівень поширеності та інтенсивності карієсу зубів, захворювань тканин пародонта в дитячого населення України залишається досить високим [1, 2]. Сучасні діти живуть у нових соціально-економічних умовах, несприятливі антропогенні фактори яких є реальною загрозою для їх здоров'я. На цьому фоні відбувається зниження загальної неспецифічної резистентності організму, а також структурно-функціональної резистентності твердих тканин зуба, тканин пародонта, що є провокуючим фактором для розвитку й активності перебігу карієсу зубів та захворювань пародонта в дітей і підлітків [3]. Зміни в структурі твердих тканин зубів та тканинах пародонта, крім того, пов'язують із впливом місцевих факторів порожнини рота, зокрема її незадовільною гігієною. Арсенал існуючих на сьогодні засобів і методів гігієнічного догляду за порожниною рота величезний, проте їх правильне та регулярне застосування потребує індивідуального підходу з урахуванням вікових потреб і стану організму (наявності загальносоматичної патології).

Тема первинної та вторинної профілактики захворювань твердих тканин зубів і тканин пародонта в дітей із розладом аутистичного спектра залишається актуальною проблемою в стоматології [4–8]. Поширеність розладу аутистичного спектра серед дитячого населення, за даними ВООЗ, становить 30–60 на 10 тис. дитячого населення [9–12]. За даними МОЗ України, з 2010–2018 рр. кількість дітей із розладом аутистичного спектра зросла в 4,5 раза. У літературі ми знайшли поодинокі відомості, присвячені стоматологічній захворюваності дітей на психоневрологічні захворювання [4, 13, 14]. Ряд авторів зазначає, що ризики виникнення стоматологічної захворюваності в дітей із розладом аутистичного спектра досліджені недостатньо і потребують подальшого вивчення [5, 15, 16]. Тому аналіз розповсюдженості та інтенсивності карієсу зубів, розповсюдженості захворювань тканин пародонта в дітей із розладом аутистичного спектра набуває особливого значення.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчити поширеність та інтенсивність карієсу тимчасових і постійних зубів, захворювань тканин пародонта у дітей із розладом аутистичного спектра.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження проводили на базі Благодійної організації «Дім милосердя» (м. Чортків), що опікується дітьми з особливими потребами, зокрема з розладом аутистичного спектра різної

тяжкості. В опитувальному листі для батьків зазначали, зокрема, обсяг санітарно-просвітницької роботи (лекції, ігри, перегляд фільмів), яку необхідно проводити з дітьми. Стан твердих тканин тимчасових та постійних зубів у дітей визначали на підставі показників інтенсивності карієсу кп, кпп, КПВ+кп, КППВ+кпп за методикою ВООЗ [цит. по1]. Рівень стоматологічної допомоги оцінювали за П. А. Леусом [2]. Стан гігієни порожнини рота визначали за індексом Федорова – Володкіної [2]. Дані клінічного обстеження вносили до Медичної карти стоматологічного хворого (форма 043/О).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Розроблені на сьогодні заходи профілактики стоматологічних захворювань передбачають перш за все проведення санітарно-просвітницької роботи, бесіди про важливість якісної індивідуальної гігієни порожнини рота. Враховуючи результати аналізу опитувальних листів, які показали недостатній обсяг санітарно-просвітницької роботи серед цього контингенту дітей, ми провели санітарно-гігієнічне навчання. Учасниками цього важливого медико-соціального проекту були студенти, які під керівництвом викладачів кафедри дитячої стоматології проводили Уроки здорової усмішки – інформаційно-просвітницькі театралізовані вистави за участю казкових персонажів, на муляжах демонстрували методи чищення зубів, проводили вікторини, в ігровій формі надавали рекомендації щодо догляду за зубами. Усі обстежені діти в подарунок отримували зубні пасту та зубні щітки відповідно до їх віку і стоматологічного статусу.

У бесідах з батьками ми акцентували увагу на традиційному комплексі профілактичних заходів, який включав навчання батьків раціонального догляду за порожниною рота дитини, переконування батьків у доцільності профілактики та лікування карієсу тимчасових зубів, переконування батьків у недоцільності побутової контамінації порожнини рота дитини мікрофлорою батьків і родичів, рекомендації щодо раціонального, збалансованого харчування дитини, а також на важливості регулярного відвідування стоматолога для проведення профілактичних заходів та дотриманні батьками рекомендацій стоматолога.

Враховуючи те, що для дітей із розладом аутистичного спектра характерний клінічний поліморфізм, який, крім «особливостей та тяжкості порушень соціалізації», «особливостей та тяжкості порушень комунікації», «особливостей перцепторних порушень, сенсорної чутливості», включає певні моторні (диспраксічні) по-

рушення – незвичне тримання ручки під час писання, невпевненість під час виконання іншої дрібної моторики рук, рухову незграбність, аномалії навичок відтворення складнокоординованих рухів, індивідуально з кожною дитиною було проведено багатократне повторення основних рухів при чищенні зубів з подальшим здійсненням контролю за якістю чищення.

Така специфічна форма організації санітарно-гігієнічного навчання та виховання дітей сприяла покращенню тримання ручки зубної щітки під час чищення зубів, впевненості дитини під час виконання дрібної моторики рук, поліпшенню навичок відтворення складнокоординованих рухів та ін. Крім того, проведення санітарно-просвітницької роботи серед цього контингенту дітей сприяло формуванню комунікативних, професійних умінь і навичок, пізнавальної діяльності студентів.

Обстежено 81 дитину з розладом аутистичного спектра віком від 2 до 18 років. За результатами опитування батьків дітей із розладом аутистичного спектра щодо особливостей харчування, харчових звичок і функції жування, в 41,97 % дітей була нормальна харчова поведінка, водночас 16,05 % обстежених тривалий час тримали їжу за щокою, а 53,08 % дітей віддавали перевагу м'яким продуктам та кулінарно обробленій їжі.

Безсумнівно, порушення функції жування і самоочищення, утворення ретенційних пунктів для накопичення зубного нальоту є фактором виникнення карієсогенної ситуації в порожнині рота. Визначення індексу Федорова – Володіної показало, що його середнє значення становило 2,97 бала. Це свідчило про поганий рівень гігієни порожнини рота.

Під час стоматологічного обстеження дітей із розладом аутистичного спектра виявили, що розповсюдженість карієсу тимчасових та постійних зубів становила 84,81 % при інтенсивності карієсу зубів $9,74 \pm 0,17$. У всіх обстежених дітей визначався множинний карієс з інтенсивністю ураження від $(10,14 \pm 0,29)$ тимчасового зуба в дітей дворічного віку до $(7,92 \pm 0,10)$ зуба в дітей віком 12 років (КПВ+кп).

Слід зазначити, що в структурі індексів кп, КПВ, КПВ+кп питома вага ускладненого карієсу зубів становила в середньому 2,7:1. Середнє значення карієсу поверхонь зубів – кп, КПВ+кп дорівнювало 12,31, що відповідало високому рівню ураження. При цьому ускладнений карієс тимчасових зубів (одонтогенні вогнища інфекції) становив 78,13 %, у середньому на одну дитину припадало $(1,43 \pm 0,11)$ ураженого пульпітом тимчасового зуба та $(1,62 \pm 0,13)$ зуба з хронічним та загостренням хронічного періодонтиту. В структурі індексів кп, КПВ, КПВ+кп переважали компоненти к, К, В, що підтверджувало низький рівень санації порожнини рота. Рівень стоматологічної допомоги в цієї категорії обстежених виявився недостатнім (16,7 %). Враховуючи декомпенсований перебіг каріозного процесу в дітей із розладом аутистичного спектра, взаємне обтяження пе-

ребігу захворювання, неможливість скласти достовірний прогноз стоматологічного лікування, заходи первинної та вторинної профілактики карієсу зубів і його ускладнень є обґрунтованими та необхідними.

У структурі захворювань тканин пародонта в дітей із розладом аутистичного спектра переважав хронічний катаральний гінгівіт, поширеність якого становила 87,65 % серед обстежених дітей, а розповсюдженість локалізованого та генералізованого пародонтиту – 17,28 %. Зубощелепні аномалії виявили в 86,04 % дітей, самотравмування у вигляді прикушування губ, слизової оболонки щік, травми твердих тканин зубів – у 48,01 % дітей із розладом аутистичного спектра.

Отримані дані, на наш погляд, пов'язані, крім іншого, з низькою мотивацією батьків до виконання санації дітей та складністю проведення лікувально-профілактичних заходів у цієї категорії дітей, оскільки вони є «проблемними» пацієнтами для лікаря-стоматолога дитячого. Тому найефективнішим методом покращення стоматологічного здоров'я дітей із розладом аутистичного спектра є надання пріоритетної уваги заходам профілактики стоматологічних захворювань, що потребує індивідуального підходу до вибору методів і засобів профілактики.

Висока поширеність карієсу зубів та значна питома вага ускладненого карієсу зубів у дітей із розладом аутистичного спектра, значна розповсюдженість захворювань тканин пародонта є підставою для обґрунтування і запровадження ефективних методів первинної профілактики, що спрямовані насамперед на усунення факторів ризику формування та прогресування стоматологічних захворювань. Найбільш впливовими керованими місцевими факторами ризику розвитку основних стоматологічних захворювань є патогенна мікрофлора зубного нальоту, поганий і незадовільний догляд за порожниною рота, зміни кількісних та якісних властивостей слини, порушення харчового режиму, споживання харчових продуктів з високим вмістом рафінованих вуглеводів.

ВИСНОВКИ. На сьогодні досить гостро постає питання щодо адекватної профілактики карієсу зубів, захворювань тканин пародонта, їх раннього виявлення та своєчасного лікування в дітей із розладом аутистичного спектра. З огляду на особливі психологічні характеристики, діти потребують особливої уваги лікаря-стоматолога дитячого в плані адаптації їх до стоматологічного прийому. Отримані дані стосовно стоматологічної патології та підходи до лікування дітей із розладом аутистичного спектра спонукають у подальшому вивчати це питання з метою покращення стоматологічного статусу і, як результат, збереження загального здоров'я дітей.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення питання щодо адекватної профілактики карієсу зубів, захворювань тканин пародонта, їх раннього виявлення та своєчасного лікування в дітей із розладом аутистичного спектра.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Виноградова Т. Ф. Атлас по стоматологическим заболеваниям у детей / Т. Ф. Виноградова. – 2-е изд. – М. : МЕД-пресс-информ, 2010. – 168 с.

2. Леус П. А. Применение критериев здоровья для определения перспективных задач профилактики и оценки ее эффективности / П. А. Леус // Стоматология. – 1988. – № 5. – С. 72–75.

3. Гевкалюк Н. О. Сучасні уявлення про порушення стану органів та тканин порожнини рота у дітей і фактори, що їх визначають / Н. О. Гевкалюк, В. Є. Пудяк, М. Я. Пинда // Сучасні здоров'язбережувальні технології : монографія / за заг. ред. Ю. Д. Бойчука. – Х. : ХНПУ ім. Г. С. Сковороди, 2018. – С. 155–169.

4. Савчук Ю. П. Вивчення патології прикусу та постави у дітей із розладами аутистичного спектра / Ю. П. Савчук, І. І. Якубова, Т. О. Бучинська // Новини стоматології. – 2015. – № 3 (84). – С. 76–80.

5. Ципан С. Б. Особливості профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей із аутизмом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / С. Б. Ципан. – К., 2015. – 20 с.

6. Oral health among preschool children with autism spectrum disorders: A case-control study / R. Y. Du, C. K. Yiu, N. M. King [et al.] // *Autism*. – 2015. – No. 19 (6). – P. 746–751.

7. Klein U. Characteristics of patients with autistic disorder (AD) presenting for dental treatment: a survey and chart review / U. Klein, A. Nowak // *Spec. Care Dentist*. – 1999. – Vol. 19, No. 5. – P. 200–207.

8. Vishnu Rekha C. Oral health status of children with autistic disorder in Chennai / C. Vishnu Rekha, P. Arangannal, H. Shahed // *Eur. Arch. Paediatr. Dent.* – 2012. – No. 13 (3). – P. 126–131.

9. Deregibus A. Effectiveness of a fixed anterior bite plane in Class II deep-bite patients / A. Deregibus, C. Debernardi,

L. Persin [et al.] // *Int. J. Orthod. Milwaukee*. – 2014. – No. 25 (1). – P. 15–20.

10. Periodontal status and orthodontic treatment need of autistic children / S. Luppapornlarp, P. Leelataweewud, P. Putongkam, S. Ketanont // *World J. Orthod.* – 2010. – No. 11 (3). – P. 256–261.

11. Memari A. H. Postural control impairments in individuals with autism spectrum disorder: a critical review of current literature / A. H. Memari, P. Ghanouni, M. Shayestehfar, B. Ghaheri // *Asian J. Sports Med.* – 2014. – No. 5 (3).

12. Šidlauskienė M. Relationships between malocclusion, body posture, and nasopharyngeal pathology in pre-orthodontic children / M. Šidlauskienė, D. Smailienė, K. Lopatienė [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2015. – No. 18 (21). – P. 1765–1773.

13. Белоусова М. В. Расстройства аутистического спектра в практике детского врача / М. В. Белоусова, В. Ф. Прусаков, М. А. Уткузова // *Практическая медицина*. – 2009. – № 6 (38). – С. 36–40.

14. Armstrong D. Autoextraction in an autistic dental patient: a case report // D. Armstrong, M. Matt // *Spec. Care Dentist*. – 1999. – Vol. 19, No. 2. – P. 72–74.

15. Dental injuries in autistic patients / C. Altun, G. Guven, O. Yorbik, C. Acikel // *Pediatr. Dent.* – 2010. – No. 32 (4). – P. 343–346.

16. De Moor R. Dental care in autism / R. De Moor, L. Martens // *Med. Dent.* – 1997. – Vol. 52, No. 2. – P. 44–55.

REFERENCES

- Vinogradova, T.F. (2010). *Atlas po stomatologicheskim zabolevaniyam u detey [Atlas of dental diseases in children]*. 2nd ed. Moscow: MED-press-inform [in Russian].
- Leus, P.A. (1988). *Primeneniye kriteriyev zdorovya dlya opredeleniya perspektivnykh zadach profilaktiki i otsenki yeyo effektivnosti [Application of health criteria for determining the future tasks of prevention and evaluating its effectiveness]*. *Stomatologiya – Dentistry*, 5, 72-75 [in Russian].
- Hevkaliuk, N.O., Pudiak, V.Ye., & Pynda, M.Ya. (2018). *Suchasni uiavlennia pro porushennia stanu orhaniv ta tkanyu porozhnyu rota u ditei i faktory, shcho yikh vyznachaiut. "Suchasni zdoroviazberezhuvalni tekhnologii": monohrafiia [Contemporary notions of the violation of the state of organs and tissues of the oral cavity in children and their determinants. "Modern health-preserving technology": monograph]*. Boichuk, Yu.D. (Ed.). Kharkiv: KHNPU im. H.S. Skovorody [in Ukrainian].
- Savchuk, Yu.P., Yakubova, I.I., & Buchynska, T.O. (2015). *Vyvchennia patolohii prykusu ta postavy u ditei iz rozladamy autystychnoho spektra [Studying the pathology of bite and posture in children with autistic spectrum disorders]*. *Novyny stomatolohii – Dentistry News*, 3 (84), 76-80 [in Ukrainian].
- Tsypan, S.B. (2015). *Osoblyvosti profilaktyky osnovnykh stomatolohichnykh zakhvoriuvan u ditei iz autyzmom [Features of prevention of major dental diseases in children with autism]*. *Candidates thesis*, Kyiv [in Ukrainian].
- Du, R.Y., Yiu, C.K., King, N.M., Wong, V.C., & McGrath, C.P. (2015). Oral health among preschool children with autism spectrum disorders: A case-control study. *Autism*, 19 (6), 746-751.
- Klein, U. & Nowak, A. (1999). Characteristics of patients with autistic disorder (AD) presenting for dental treatment: a survey and chart review. *Spec. Care Dentist.*, 19, 5, 200-207.
- Vishnu Rekha, C., Arangannal, P., & Shahed, H. (2012). Oral health status of children with autistic disorder in Chennai. *Eur. Arch. Paediatr. Dent.*, 13 (3), 126-131.
- Deregibus, A., Debernardi, C.L., Persin, L., Tugarin, V., & Markova, M. (2014). Effectiveness of a fixed anterior bite plane in class II deep-bite patients. *Int. J. Orthod. Milwaukee*, 25 (1), 15-20.
- Luppapornlarp, S., Leelataweewud, P., Putongkam, P., & Ketanont, S. (2010). Periodontal status and orthodontic treatment need of autistic children. *World J. Orthod.*, 11 (3), 256-261.
- Memari, A.H., Ghanouni, P., Shayestehfar, M., & Ghaheri, B. (2014). Postural control impairments in individuals with autism spectrum disorder: a critical review of current literature. *Asian J. Sports Med.*, 5 (3).
- Šidlauskienė, M., Smailienė, D., Lopatienė, K., Čekanauskas, E., Pribušienė, R., & Šidlauskas, M. (2015). Relationships between malocclusion, body posture, and nasopharyngeal pathology in pre-orthodontic children. *Med. Sci Monit.*, 18 (21), 1765-1773.
- Belousova, M.V., Prusakov, V.F., & Utkuzova, M.A. (2009). *Rasstroystva autisticheskogo spektra v praktike detskogo vracha [Autism spectrum disorders in the practice of a pediatric physician]*. *Prakticheskaya meditsina – Practical Medicine*, 6 (38), 36-40 [in Russian].
- Armstrong, D., & Matt, M. (1999). Autoextraction in an autistic dental patient: a case report. *Spec. Care Dentist.*, 19, 2, 72-74.
- Altun, C., Guven, G., Yorbik, O., & Acikel, C. (2010). Dental injuries in autistic patients. *Pediatr. Dent.*, 32 (4), 343-346.
- De Moor, R. & Martens, L. (1997). Dental care in autism. *Med. Dent.*, 52, 2, 44-55.

Отримано 22.01.19

УДК 616.33/342-002-06:616.71-007.234]- 053.2
DOI 10.11603/24116-4944.2019.1.10170

© **І. М. Горішний¹, М. І. Горішний¹, О. М. Мочульська¹, І. Б. Черноמידз¹,
О. Б. Синоверська²**

¹ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

²ДВНЗ «Івано-Франківський державний медичний університет»

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНИМ ГАСТРОДУОДЕНІТОМ

Мета дослідження – вивчити біохімічні показники мінерального обміну речовин та результати денситометрії в дітей із хронічним гастродуоденітом.

Матеріали та методи. Обстежено 30 дітей із хронічним гастродуоденітом віком 5–14 років у період загострення хвороби з терміном захворювання 1–5 років. Крім загальноприйнятих лабораторних та інструментальних обстежень, проводили денситометрію з визначенням густини кістки в поперековій ділянці хребта, вмісту мінералів у кістці в грамах, площі хребців, висоти та їх об'єму в сантиметрах кубічних, а також біохімічний аналіз крові (кальцій, фосфор, магній, лужна фосфатаза).

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз отриманих даних показав, що в дітей із хронічним гастродуоденітом порушується мінеральний обмін, змінюється кісткова тканина (остеопороз чи остеосклероз). При остеопорозі на тлі гіпофосфатемії, гіпермагніємії за підвищеної активності лужної фосфатази знижується мінералізація кістки, зменшуються площа й об'єм хребців. При остеосклерозі гіпокальціємія, гіперфосфатемія, гіпермагніємія за нормальної ферментативної активності лужної фосфатази призводять до підвищення мінералізації кістки, збільшення об'єму і площі хребців.

Висновок. Результати досліджень показали наявність ознак остеопорозу та остеосклерозу на тлі порушеного мінерального обміну залежно від активності лужної фосфатази, що вказує на необхідність пошуку методів корекції виявлених змін.

Ключові слова: остеопороз; остеосклероз; денситометрія; мінеральний обмін речовин; лужна фосфатаза; гастродуоденіт.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ

Цель исследования – изучить биохимические показатели минерального обмена веществ и результаты денситометрии у детей с хроническим гастродуоденитом.

Материалы и методы. Обследовано 30 детей с хроническим гастродуоденитом в возрасте 5–14 лет в период обострения болезни со сроком заболевания 1–5 лет. Кроме общепринятых лабораторных и инструментальных обследований, проводили денситометрию с определением плотности кости в поясничной области позвоночника, содержания минералов в кости в граммах, площади позвонков, высоты и их объема в сантиметрах кубических, а также биохимический анализ крови (кальций, фосфор, магний, щелочная фосфатаза).

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ полученных данных показал, что у детей с хроническим гастродуоденитом нарушается минеральный обмен, изменяется костная ткань (остеопороз или остеосклероз). При остеопорозе на фоне гипофосфатемии, гипермагнемии при повышенной активности щелочной фосфатазы снижается минерализация кости, уменьшаются площадь и объем позвонков. При остеосклерозе гипокальциемия, гиперфосфатемия, гипермагнемия при нормальной ферментативной активности щелочной фосфатазы приводят к повышению минерализации кости, увеличению объема и площади позвонков.

Вывод. Результаты исследований показали наличие признаков остеопороза и остеосклероза на фоне нарушенного минерального обмена в зависимости от активности щелочной фосфатазы, что указывает на необходимость поиска методов коррекции выявленных изменений.

Ключевые слова: остеопороз; остеосклероз; денситометрия; минеральный обмен веществ; щелочная фосфатаза; гастродуоденит.

STUDY OF BONE TISSUE CHANGES IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS

The aim of the study – to investigate the biochemical parameters of mineral metabolism and the results of densitometry in children with chronic gastroduodenitis.

Materials and Methods. We examined 30 children with chronic gastroduodenitis aged 5–14 years in the period of exacerbation of the disease, with a disease duration of 1–5 years. In addition to the generally accepted laboratory and instrumental examinations, densitometry was conducted to determine the bone density in the lumbar region of the spine, the content of minerals in the bone in grams, the vertebral area, height and their volume in cubic cm, as well as the biochemical blood test (calcium, phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase).

Results and Discussion. Analysis of the data shows that in children with chronic gastroduodenitis, mineral metabolism is disturbed, bone changes develop (osteoporosis or osteosclerosis). With osteoporosis against the backdrop of hypophosphatemia, hypermagnemia, with increased activity of alkaline phosphatase, mineralization of the bone, area and volume of the vertebrae decrease. In osteosclerosis, hypocalcemia, hyperphosphatemia, hypermagnemia with normal enzymatic activity of alkaline phosphatase lead to an increase in bone mineralization, increase in volume and area of the vertebrae.

Conclusion. The results of the studies showed the presence of signs of osteoporosis and osteosclerosis against the background of disturbed mineral metabolism, depending on the activity of alkaline phosphatase, indicating the need to find correction of the detected changes.

Key words: osteologic pathology; densitometry; mineral metabolism; alkaline phosphatase; gastroduodenitis.

ВСТУП. Хвороби органів травлення – найбільш розповсюджена патологія, серед якої головне місце займає хронічний гастродуоденіт. У 70 % дітей він розпочинається в дитячому віці й має поєднаний характер ураження органів системи травлення [1]. У патогенезі даної недуги неабияку роль відіграє порушення мембранного і порожнинного травлення зі зміною абсорбції харчових інгредієнтів (білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мікроелементів) у тонкій кишці. Усе це утруднює ріст і розвиток дитини, призводить до серйозних обмінних порушень в організмі. З огляду на такі міркування, в дітей із хронічним гастродуоденітом слід очікувати зміни мінералізації кісток поряд з іншими дисфункціями обміну речовин. Порушення щільності кісткової тканини викликає серйозні ускладнення захворювань та вимагає великих затрат коштів і часу, що не завжди ефективно [2–5]. Тому увага науковців та медиків спрямована перш за все на профілактику і ранню діагностику цього патоморфологічного стану.

Аналіз доступної літератури показав, що на сьогодні зустрічаються поодинокі роботи, присвячені вивченню остеопорозу в дорослих хворих з гастродуоденальною патологією [6]. Встановлено, що найбільші порушення мінерального обміну спостерігають у хворих на виразкову хворобу з багатолітнім стажем, при стенозувальних і пенетрувальних виразках, при супутньому хронічному панкреатиті та в людей похилого віку. В останні роки з'являються повідомлення про остеопенію в дітей і підлітків [7, 8]. Проте вивчення цієї проблеми при хронічній гастродуоденальній патології в дітей перебуває в початковій стадії.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчити біохімічні показники мінерального обміну речовин та результати денситометрії в дітей із хронічним гастродуоденітом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Ми спостерігали й обстежили 30 дітей із хронічним гастродуоденітом віком 5–14 років у період загострення хвороби з терміном захворювання 1–5 років. Крім загальноприйнятих лабораторних та інструментальних обстежень, що допомогли верифікувати основний діагноз, пацієнтам проводили денситометрію з визначенням густини кістки в попере-

квій ділянці хребта, вмісту мінералів у кістці в грамах, площі хребців, висоти та їх об'єму в сантиметрах кубічних, а також біохімічний аналіз крові (кальцій, фосфор, магній, лужна фосфатаза).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Результати досліджень показали, що лише в одній дівчинки змін з боку кісток не спостерігали. Тривалість захворювання становила 3 роки. На перший план виступали прояви холецистохолангіту, тому гастродуоденіт вважали супутнім захворюванням. Секреторна функція шлунка була збережена. Під час біохімічного аналізу в крові виявлено гіпокальціємію, гіпермагніємію, гіперфосфатемію і нормальну активність лужної фосфатази, що свідчить про порушення мінерального обміну, які є передумовою подальших змін кісткової тканини. Можна висловити припущення, що в даному випадку відіграли роль вторинний характер гастродуоденальної патології і невелика тривалість захворювання.

У всіх інших дітей ((93,3±0,7) %) виявлено явища остеопорозу (I група – (46,7±1,9) %) чи остеосклерозу (II група – (46,7±1,9) %).

Дослідження вмісту кальцію, фосфору, магнію в крові та активності лужної фосфатази показало, що у двох групах обстежених дітей спостерігались гіпокальціємія і гіпермагніємія. У дітей з остеопорозом хребців виявлено нормофосфатемію при підвищеній активності лужної фосфатази (табл. 1).

У дітей з остеосклерозом (II група) визначалась гіперфосфатемія при нормальній активності лужної фосфатази (табл. 2).

Таким чином, зміни кісткової тканини залежали від активності лужної фосфатази і відбувались на тлі порушеного мінерального обміну.

Проведення денситометрії в дітей із хронічною гастродуоденальною патологією дозволило поділити їх на 2 групи. В дітей з остеопорозом хребців (I група) дефіцит мінеральної щільності кісток становив у середньому (13,7±2,5) %. У дітей з остеосклерозом (II група) надлишок мінеральної щільності кісток складав у середньому (21,29±3,1) %. Результати обстежень наведено в таблиці 3.

Таблиця 1. Показники мінерального обміну й активності лужної фосфатази в дітей з остеопорозом (M±m)

Показник	Норми біохімічних показників	Результати обстеження хворих I групи
Кальцій, ммоль/л	2,75–3,20	2,18±0,22
Фосфор, ммоль/л	1,29–2,26	1,30±0,08
Магній, ммоль/л	0,10–1,20	1,78±0,30
Лужна фосфатаза, ум. од.	1200–6300	6639±122

Таблиця 2. Показники мінерального обміну й активності лужної фосфатази в дітей з остеосклерозом (M±m)

Показник	Норми біохімічних показників	Результати обстеження хворих I групи
Кальцій, ммоль/л	2,75–3,20	2,25±0,18
Фосфор, ммоль/л	1,29–2,26	1,37±0,12
Магній, ммоль/л	0,10–1,20	1,48±0,15
Лужна фосфатаза, ум. од.	1200–6300	3431,5±108,0

Таблиця 3. Результати денситометрії в дітей із хронічним гастродуоденітом

Показники	I група дітей	II група дітей
Мінеральна щільність, %	13,71±2,50	21,29±3,10 p≤0,05
Вміст мінералів, г	13,80±2,40	18,20±1,20 p≤0,05
Густина кістки на 2 см ширини	3,97±1,20	5,01±0,80 p>0,05
Площа хребців, см ²	16,92±1,11	19,65±0,51 p≤0,05
Висота хребців, см	5,57±0,32	5,64±0,51 p>0,05
Об'єм хребців, см ³	66,40±0,70	68,20±0,30 p<0,05

Примітка. p – достовірність різниці I і II груп дітей.

Таким чином, при остеопорозі знижувався вміст мінералів у кістці, зменшувались площа й об'єм хребця при збережених висоті хребця та густині кістки на 1 см ширини. При остеосклерозі, навпаки, підвищувався вміст мінералів, збільшувались площа та об'єм хребців.

ВИСНОВКИ. Аналіз отриманих даних показує, що в дітей із хронічним гастродуоденітом порушується мінеральний обмін, змінюється кісткова тканина (остеопороз чи остеосклероз). При остеопорозі на тлі гіпофосфатемії, гіпермагніємії за підвищеної активності лужної фосфатази знижується мінералізація кістки, зменшуються площа й

об'єм хребців. При остеосклерозі гіпокальціємія, гіперфосфатемія, гіпермагніємія за нормальної ферментативної активності лужної фосфатази призводять до підвищення мінералізації кістки, збільшення об'єму і площі хребців. Густина кістки і висота хребців не змінюються, що вказує на можливість пошуку методів корекції виявлених змін.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Буде продовжено вивчення віддалених результатів остеопорозу та остеосклерозу на тлі порушеного мінерального обміну в дітей із хронічним гастродуоденітом та пошук методів корекції виявлених змін.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у детей / В. Г. Майданник, В. В. Корнейчук, Н. В. Хайтович, Г. В. Салтыкова. – К. : ВБ «Аванпост-Прим», 2008. – 432 с.

2. Квашніна Л. В. Особливості кальцій-фосфорного обміну у здорових дітей в сучасних умовах та оптимізація методів профілактики його порушень / Л. В. Квашніна, Л. І. Апуховська, В. П. Родіонов // Перинатол. та педіатр. – 2004. – № 1. – С. 29–32.

3. Малинин В. Л. Эпидемиологические аспекты остеопении у подростков и юношей Санкт-Петербурга / В. Л. Малинин // Травмат. и ортопед. России. – 2006. – № 2. – С. 192.

4. Остеопения у детей: диагностика, профилактика и коррекция : пособ. для врачей / [Л. А. Щеплягина, Т. Ю. Моисеева, М. В. Коваленко и др.]. – М., 2005. – 40 с.

5. Поворознюк В. В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті) : у 2 т. / В. В. Поворознюк. – К., 2004. – 480 с.

6. Поворознюк В. В. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей та підлітків України: дані ультразвукової денситометрії / В. В. Поворознюк // ПАГ. – 1999. – № 4. – С. 154.

7. Frank R. Greeg Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents / Frank R. Greeg, Nancy F. Krebs // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117, No. 2. – P. 578–585.

8. Kinuta K. Prevention of osteoporosis in childhood adolescence / K. Kinuta, Y. Seino // Clin. Calcium. – 2004. – Vol. 14 (11). – P. 1709–13.

REFERENCES

1. Mайдanник, V.G. Korneychuk V.V., Khaytovich, N.V., & Saltikova, G.V. (2008). Zabolevaniya pishchevoda, zheludka i dvenadsatyperstnoy kishky u detey [Diseases of the esophagus, stomach and duodenum in children]. Kiev: VB "Avanpost-Prym" [in Ukrainian].

2. Kvashnina, L.V., Apukhovska, L.I., & Rodionov, V.P. (2004). Osoblyvosti kaltsii fosfornoho obminu u zdorovykh ditei v suchasnykh umovakh ta optymizatsiia metodiv profilaktyky yoho porushen [Features of calcium phosphorus metabolism in adolescent children in contemporary conditions and optimization of the methods of prolacting its disorders]. *Perynatolohiia ta pediatriia – Perinatology and Pediatrics*, 1, 29-32 [in Ukrainian].

3. Malinin, V.L. (2006). Epidemiologicheskiye aspekty osteopenii u podrostkov i yunoshey Sankt-Peterburga [Epidemiological aspects of osteopenia in teenagers and young men of St. Petersburg]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii – Traumatology and Orthopedics*, 2, 192 [in Russian].

4. Shcheplyagina, L.A., Moiseeva, T.Yu., & Kovalenko, M.V. (2005). Osteopeniya u detey: diagnostika, profilaktika i korrektsiya: posob. dlya vrachey [Epidemiological aspects of osteopenia in teenagers and young men: guidelines for doctors]. Moscow [in Russian].

5. Povorozniuk, V.V. (2004). Zakhvoriuvannia kistkovo-miazovoi systemy v liudei riznoho viku (vybrani leksii ohliady,

statti): u 2 t. [Diseases of the bone and myaenoic system in people of all ages (selected lectures, reviews, articles): in 2 vol.]. Kyiv [in Ukrainian].

6. Povorozniuk, V.V. (1999). Strukturno-funktsionalnyi stan kistkovoї tkanyny u ditei ta pidlitkiv Ukrainy: dani ultrazvukovoї densytometrii [Structural and functional state of bone tissue in children and adolescents in Ukraine: data of ultrasonic

densitometry]. *Pediatrica, akusherstvo ta hinekologhiia – Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 4, 154 [in Ukrainian].

7. Frank, R. Greeg, & Nancy, F. Krebs (2006). Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics*, 117, 2, 578-585.

8. Kinuta, K., & Seino, Y. (2004). Prevention of osteoporosis in childhood adolescence. *Clin. Calcium*, 14 (11), 1709-1713.

Отримано 12.02.19

УДК 614.21:658.1:616-053.31(477.81)
DOI 10.11603/24116-4944.2019.1.10175

©О. В. Кліщ, Г. А. Павлишин

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

ХАРАКТЕРИСТИКА ДІЯЛЬНОСТІ НЕОНАТОЛОГІЧНОЇ СЛУЖБИ РІВНЕНЬСЬКОГО ОБЛАСНОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРУ

Мета дослідження – оцінити основні показники діяльності неонатологічної служби Рівненського обласного перинатального центру впродовж останніх років.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний статистичний аналіз динаміки основних показників роботи відділення інтенсивної терапії новонароджених Рівненського обласного перинатального центру, таких, як народжуваність, захворюваність, неонатальна смертність, за період 2016–2018 рр.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз народжуваності в Рівненському обласному перинатальному центрі свідчить про зниження її рівня в області, при цьому кількість передчасно народжених дітей не зменшується, становлячи 8,7–8,9%. Показники неонатальної смертності як в області, так і в перинатальному центрі знижуються. У структурі смертності переважають гіпоксично-ішемічні ураження нервової системи, уроджені вади розвитку, внутрішньоутробні інфекції, глибока морфофункціональна незрілість. Уроджені вади серця, не сумісні з життям або в поєднанні з множинними вадами розвитку, переважають у структурі смертності від уроджених вад розвитку. В Рівненському обласному перинатальному центрі рівень виживання немовлят, народжених з екстремально малою масою тіла, має стабільну тенденцію до збільшення – від 25% у 2016 р. до 40% у 2018 р. У структурі захворюваності переважають неонатальна енцефалопатія, уроджені вади розвитку, інфекційна патологія.

Висновок. Оцінка основних показників роботи неонатологічної служби Рівненського обласного перинатального центру впродовж останніх років розкриває переваги і труднощі в діяльності неонатологічної служби в області.

Ключові слова: новонароджені; передчасно народжені; народжуваність; неонатальна смертність; захворюваність; рівень виживання.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НЕОНАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РОВЕНСКОГО ОБЛАСТНОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА

Цель исследования – оценить основные показатели деятельности неонатологической службы Ровенского областного перинатального центра в течение последних лет.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный статистический анализ динамики основных показателей работы отделения интенсивной терапии новорожденных Ровенского областного перинатального центра, таких, как рождаемость, заболеваемость, неонатальная смертность, за период 2016–2018 гг.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ рождаемости в Ровенском областном перинатальном центре свидетельствует о снижении ее уровня в области, при этом количество преждевременно рожденных детей не уменьшается, составляя 8,7–8,9%. Показатели неонатальной смертности как в области, так и в перинатальном центре снижаются. В структуре смертности преобладают гипоксическо-ишемические поражения нервной системы, врожденные пороки развития, внутриутробные инфекции, глубокая морфофункциональная незрелость. Врожденные пороки сердца, не совместимые с жизнью или в сочетании с множественными пороками развития, преобладают в структуре смертности от врожденных пороков развития. В Ровенском областном перинатальном центре уровень выживания младенцев, рожденных с экстремально низкой массой тела, имеет стабильную тенденцию к увеличению – от 25% в 2016 г. до 40% в 2018 г. В структуре заболеваемости преобладают неонатальная энцефалопатия, врожденные пороки развития, инфекционная патология.

Вывод. Оценка основных показателей работы неонатологической службы Ровенского областного перинатального центра в течение последних лет раскрывает преимущества и трудности в деятельности неонатологической службы области.

Ключевые слова: новорожденные; преждевременно рожденные; рождаемость; неонатальная смертность; заболеваемость; уровень выживания.

CHARACTERISTICS OF OPERATION OF THE NEONATOLOGICAL SERVICE IN THE RIVNE REGIONAL PERINATAL CENTER

The aim of the study – to assess the main indicators of the neonatal service of the Rivne Regional Perinatal Center during recent years.

Materials and Methods. A retrospective statistical analysis of the dynamics of the main indicators of Department of Intensive Care of Newborns of the Rivne Regional Perinatal Center – fertility, morbidity, neonatal mortality for the period 2016–2018 years was carried out.

Results and Discussion. The analysis of fertility in the Rivne Regional Perinatal Center shows a decrease in the birth rate in the region, while the number of premature infants does not decrease, amounting to 8.7–8.9%. Indicators of neonatal mortality in the region and in the perinatal center are reduced. In the structure of death mortality is dominated by hypoxic-ischemic disorders of the nervous system, congenital malformations, intrauterine infections, deep morpho-functional immaturity. Congenital heart defects that are incompatible with life or in combination with multiple birth defects prevail in the structure of congenital malformations. In the Rivne Perinatal Center, the survival rate of preterm infants with an extremely low birth weight has a stable tendency to increase from 25% in 2016 to 40% in 2018. The structure of the disease is dominated by neonatal encephalopathy, congenital malformation, infectious pathology.

Conclusion. The evaluation of the main neonatal indicators of the Rivne Regional Perinatal Center during the last years reveals the advantages and difficulties in the activity of the neonatal service of the region.

Key words: newborns; premature births; fertility; neonatal mortality; morbidity; survival rate.

ВСТУП. На сьогодні кількість передчасно народжених дітей зростає в усьому світі. Так, за даними ВООЗ, щороку близько 15 млн дітей народжуються передчасно, це більше однієї дитини з десяти [1, 2]. У 184 країнах показник передчасних пологів коливається від 5 до 18 % від числа усіх народжених дітей, понад 60 % передчасних пологів відбуваються в Африці та Південній Азії. До країн з найбільшою кількістю передчасних пологів належать: Індія, Китай, Нігерія, Пакистан, Індонезія, США, Бангладеш, Філіппіни, Демократична Республіка Конго, Бразилія [1, 3, 4]. В Україні цей показник становить близько 5,8 %. Так, за даними центру медичної статистики МОЗ України, щороку передчасно народжується до 20 000 малюків, близько 2000 з них – з дуже малою масою тіла, до 1000 немовлят – з екстремально малою масою тіла [5].

У всьому світі недоношеність є провідною причиною смерті дітей віком до 5 років. Щороку близько 1 млн дітей помирає від ускладнень, пов'язаних з недоношеністю. Водночас багато передчасно народжених дітей стикається з розвитком хронічної патології, інвалідністю, проблемами зору, слуху, мовного розвитку, а в подальшому – з труднощами у навчанні, синдромом шкільної дисадаптації, розладами емоційної сфери, регуляторними порушеннями [5–8]. Однак досягнення перинатальної та неонатальної інтенсивної терапії, створення *перинатальних центрів III рівня* з наданням висококваліфікованої медичної допомоги сприяють покращенню виживання недоношених дітей з екстремально малою і дуже малою масою тіла. На сьогодні в більшості областей України вже функціонують високоспеціалізовані перинатальні центри, які забезпечено сучасним медичним обладнанням, інноваційними технологіями, кваліфікованим медичним персоналом [9]. Одним із таких закладів є Рівненський обласний перинатальний центр (ОПЦ), який надає висококваліфіковану медичну допомогу вагітним і новонародженим в області та за її межами. Оцінка народжуваності, перинатальної та неонатальної смертності є важливим медико-демографічним показником, що об'єктивно відображає стан здоров'я та якість надання медичної допомоги дітям, а також рівень соціально-економічного розвитку регіону.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оцінити діяльність неонатологічної служби Рівненського обласного перинатального центру на основі аналізу динаміки основних показників роботи відділення інтенсивної терапії впродовж останніх років та з'ясувати можливості покращення надання медичної допомоги новонародженим.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У ході дослідження проведено ретроспективний статистичний аналіз динаміки основних показників роботи відділення інтенсивної терапії новонароджених Рівненського обласного перинатального центру, таких, як рівень народжуваності, захворюваності, нозологічна, вікова структура втрат новонароджених, динаміка показників ранньої неонатальної та неонатальної смертності, за період 2016–2018 рр. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Statistica 6.0. Excel для Windows.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Основні показники неонатологічної служби Рівненського обласного перинатального центру свідчать про негативну тенденцію щодо народжуваності. Так, у Рівненському ОПЦ упродовж 2016–2018 рр. відбулося 9955 пологів, зокрема, у 2016 р. – 3751, у 2017 р. – 3244, у 2018 р. – 2960, що свідчить про зниження рівня народжуваності в області, як і в Україні загалом (табл. 1).

Незважаючи на таку негативну тенденцію щодо народжуваності, кількість передчасно народжених дітей не зменшується, становлячи в середньому 8,7–8,9 % (табл. 2). Так, у 2016 р. передчасно народилось 308 немовлят, у 2017 р. – 274, у 2018 р. – 228, з них 19–20 % дітей з дуже малою та екстремально малою масою тіла при народженні (рис. 1).

Варто відзначити, що екстремально недоношені діти в Рівненській області здебільшого концентруються в обласному перинатальному центрі (табл. 3), де створено всі умови для такої категорії пацієнтів.

Аналіз показників роботи відділення інтенсивної терапії новонароджених Рівненського ОПЦ свідчить про тенденцію до щорічного зниження кількості госпіталізованих новонароджених, як доношених з тяжкою перинатальною патологією, так і передчасно народжених, що, очевидно,

Таблиця 1. Рівень народжуваності в Рівненському регіоні

Рік	Рівненська область	Рівненський ОПЦ	Україна
2016	15 688	3784	379 098
2017	14 371	3301	347 835
2018	13 380	2999	325 887

Таблиця 2. Показники народжуваності в Рівненському обласному перинатальному центрі впродовж 2016–2018 рр.

Показник	Рік		
	2016	2017	2018
Усього новонароджених	3784	3301	2999
Доношені новонароджені	3476	3027	2771
Передчасно народжені	308	274	228
За ваговими категоріями:			
500–999 г	29	24	15
1000–1499 г	33	29	29
1500–1999 г	55	51	46
2000–2499 г	91	83	64
2500–2999 г	71	64	58

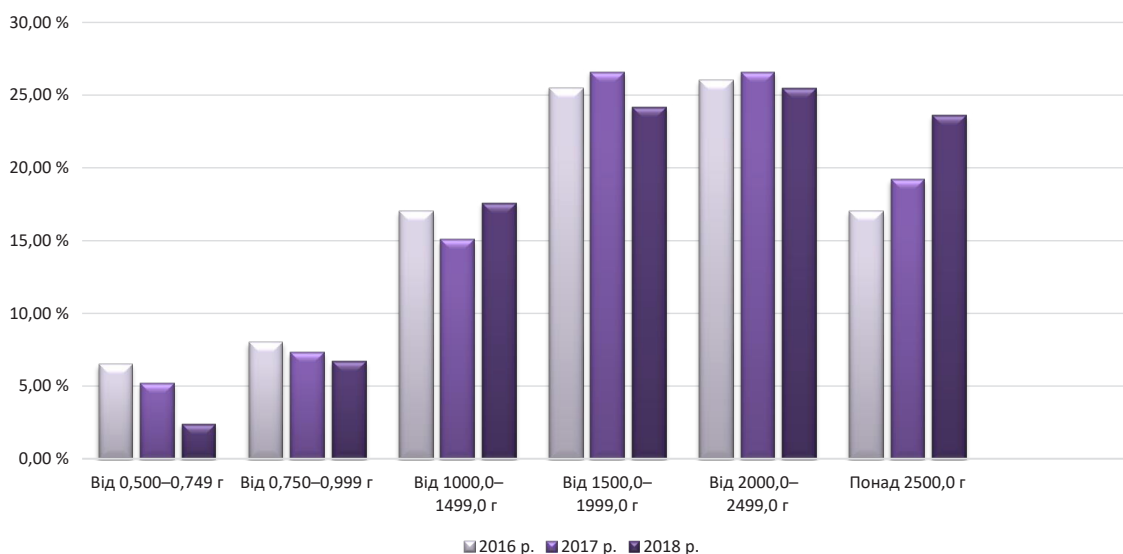


Рис. 1. Вагова крива передчасно народжених немовлят у Рівненському обласному перинатальному центрі.

Таблиця 3. Показники народжуваності екстремально недоношених дітей у Рівненській області

Рік	2016	2017	2018
Рівненська область	44	42	33
Рівненський обласний перинатальний центр	29	24	15

пов'язано як із зменшенням народжуваності, так і з ефективністю надання медичної допомоги вагітним (табл. 4).

Варто зазначити, що частка передчасно народжених дітей, які потребували лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, у 2016 р. становила 60 %, у 2017 р. – 66 %, у 2018 р. – 63 %.

Оцінка статистичних показників, які відображають якість надання допомоги матерям та новонародженим упродовж

2016–2018 рр., підтверджує позитивну тенденцію щодо зниження показників неонатальної смертності. Показники неонатальної смертності в Рівненському ОПЦ перевищують показники неонатальної смертності по Рівненській області, що зумовлено концентрацією тяжкої перинатальної патології в обласному перинатальному центрі (табл. 5).

Водночас нестабільні коливання показників ранньої неонатальної смертності підтверджують недоліки як в

Таблиця 4. Показники роботи відділення інтенсивної терапії новонароджених Рівненського обласного перинатального центру впродовж 2016–2018 рр.

Показник	Рік		
	2016	2017	2018
Діти, госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії новонароджених	325	290	265
Доношені діти	128	98	99
Передчасно народжені діти	197	192	166
Померли:	34	33	24
з них недоношені діти	25	32	18
до 500 г	–	–	–
500–999 г	19	18	8
1000–1499 г	3	7	7
1500–1999 г	2	4	1
2000–2499 г	1	1	1
2500–2999 г	–	2	1

Таблиця 5. Динаміка показників неонатальної смертності в Рівненському регіоні (на 1000 народжених)

Показник	Рівненський ОПЦ			Рівненська область		
	рік					
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Рання неонатальна смертність, %	6,6	6,0	6,3	3,5	3,7	3,0
Неонатальна смертність, %	8,9	8,7	8,0	5,0	5,8	4,4

акушерській службі (спостереження за жінкою під час вагітності, пологів), так і в наданні неонатологічної допомоги. Зважаючи на це, потенціал зниження цих показників визначається станом здоров'я жінки до і під час вагітності, вдосконаленням пренатальної діагностики, якістю та своєчасністю надання медичних послуг матері й новонародженому.

Серед причин смерті новонароджених основними були гіпоксично-ішемічні ураження нервової системи, уроджені вади розвитку, глибока морфофункціональна незрілість, внутрішньоутробні інфекції. Так, у структурі неонатальної смертності передчасно народжених дітей у період з 2016 до 2018 р. I місце займали гіпоксично-ішемічні ураження нервової системи, внутрішньошлункові крововиливи, з яких 54 % – крововиливи III–IV ступенів (табл. 6). У структурі смертності від уроджених вад розвитку чільне місце посідали уроджені вади серця, не сумісні з життям або в поєднанні з множинними вадами розвитку.

Одним із важливих показників якості роботи відділення інтенсивної терапії новонароджених Рівненського обласного перинатального центру є рівень виживання передчасно народжених дітей за ваговими кривими (рис. 2).

Аналіз показників виживання немовлят, народжених з екстремально малою масою тіла у відділенні інтенсивної

терапії Рівненського обласного перинатального центру, засвідчив якість надання допомоги найменшим пацієнтам. Так, у 2016 р. цей показник становив 25 %, у 2017 р. – 30 %, у 2018 р. – 40 %, тобто має стабільну тенденцію до зростання, однак, порівняно з високорозвиненими країнами, залишається ще надто низьким.

У структурі захворюваності відділення інтенсивної терапії новонароджених Рівненського обласного перинатального центру впродовж 2016–2018 рр. чільне місце посідали неонатальна енцефалопатія, уроджені вади розвитку та інфекційна патологія (табл. 7). Особливої уваги потребує питання щодо зростання гнійно-септичних захворювань серед пацієнтів відділення інтенсивної терапії новонароджених з переважанням у передчасно народжених дітей.

Серед уроджених вад розвитку домінували уроджені вади серця, особливо в передчасно народжених немовлят, зокрема, у 2016 р. – 47,6 % випадків, у 2017 р. – 36,4 %, у 2018 р. – 35,3 %. Вади шлунково-кишкового тракту і сечостатевої системи посідали II місце, а саме у 2016 р. – в 14,2 % дітей, у 2017 р. – у 22,7 %, у 2018 р. – у 29,4 %, що свідчить про необхідність покращити якість пренатальної діагностики в області.

Таблиця 6. Структура неонатальної смертності передчасно народжених дітей у Рівненському обласному перинатальному центрі

Структура	Причини смерті		
	2016 р.	2017 р.	2018 р.
I місце	Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	Внутрішньоутробна інфекція	Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС
II місце	Глибока морфофункціональна незрілість	Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	Глибока морфофункціональна незрілість
III місце	Уроджені вади розвитку	Глибока морфофункціональна незрілість	Внутрішньоутробна інфекція

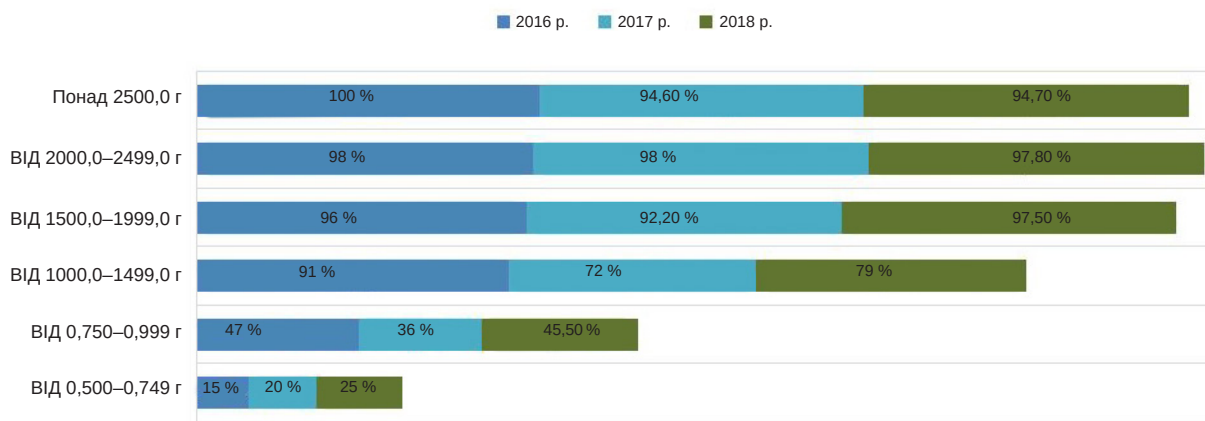


Рис. 2. Рівень виживання передчасно народжених дітей у Рівненському обласному перинатальному центрі.

Таблиця 7. Структура захворюваності відділення інтенсивної терапії новонароджених Рівненського обласного перинатального центру

Нозологія	Рік		
	2016	2017	2018
Неонатальна енцефалопатія, %	47,6	50,0	66,8
Респіраторний дистрес-синдром, %	7,2	9,3	12,6
Гнійно-септичні захворювання, %	8,2	18,7	30,7
Уроджені вади розвитку, %	10,7	13,1	12,5
Інші, %	10,7	11,4	10,3

ВИСНОВКИ. Зважаючи на викладене вище, в Рівненському регіоні впродовж років спостерігають стійку тенденцію до зниження народжуваності, зменшення кількості новонароджених, однак стабільний показник відносно передчасно народжених немовлят коливається в межах 8,7–8,9 %. При цьому покращились показники виживання передчасно народжених немовлят, особливо з групи екстремально недоношених, знизилась показники неонатальної смертності, що свідчить про вдосконалення неонатологічної допомоги, включаючи своєчасну й ефективну інтенсивну терапію новонароджених, упровадження інноваційних технологій. У структурі неонатальної смертності домінують втрати новонароджених з дуже малою та екстремально малою масою тіла, в нозологічній структурі залишаються високими втрати дітей від уроджених вад розвитку, що

потребує вдосконалення пренатальної діагностики, впровадження перинатального аудиту плода, підвищення якості послуг з контрацепції, що дасть змогу зменшити ймовірність народження дітей з уродженими вадами розвитку. Водночас зростання інфекційної патології серед передчасно народжених дітей відділення інтенсивної терапії свідчить про високий ризик виникнення нозокоміальної інфекції, що потребує посилення інфекційного контролю у відділенні.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Подальші дослідження варто спрямувати на більш детальне вивчення віддаленого катамнезу новонароджених, особливо передчасно народжених, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених Рівненського обласного перинатального центру, та на порівняння показників України та Європи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. WHO. Preterm birth. URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
2. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals / L. Liu, S. Oza, D. Hogan [et al.] // *Lancet*. – 2016. – No. 388 (10063). – P. 3027–3035.
3. Barros F. C. Global report on preterm birth and stillbirth: evidence for effectiveness of interventions / F. C. Barros, Z. qar Ahmed Bhutta, M. Batra // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2010. – Vol. 10. – P. 303–357.
4. Передчасно народжені діти: сучасний погляд на постнатальну адаптацію та стан здоров'я у ранньому віці / В. І. Похилько, Г. М. Траверсе, С. М. Цвіренко [та ін.] // *Вісн. проблем біології і медицини*. – 2016. – Вип. 1, т. 2, № 127. – С. 23–27.
5. Моніторинг стану здоров'я матері та дитини (MATRIX – BABIES) : аналітично-статистичний довідник. – 2018.
6. Vanden Berg. Neurodevelopment of preterm infants at 24 months after neonatal supplementation of a prebiotic mix:

A randomized trial // J. P. Van den Berg, E. A. Westerbeek, T. J. Bröring-Starre // *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2016. No. 63 (2). – P. 270–276 // doi: 10.1097/MPG.0000000000001148.

7. Browne J. V. Developmental supports for newborns and young infants with special health and developmental needs and their families: The BABIES Model / J. V. Browne, A. Talmi. – URL : http://wonderbabies.org/wp-content/uploads/2016/03/Dev_-_Supports-for-Newborns-Young-Infants-with-Special-Health-Dev_-_Needs-Their-Families-The-BABIES-Model.pdf

8. Altimier L. The neonatal integrative developmental care model: Seven neuroprotective core measures for family-centered developmental care / L. Altimier, R. Phillips // *Newborn & Infant Nursing*. – 2013. – No. 13 (1). – P. 9–22.

9. Аналіз роботи перинатальних центрів у виходженні передчасно народжених дітей в Україні / Т. К. Знаменська, Л. І. Нікуліна, Н. Г. Руденко, О. В. Воробйова // *Неонатологія, хірургія, перинатальна медицина*. – 2017. – № 2 (24). – С. 5–7.

REFERENCES

1. WHO. Preterm birth. Retrieved from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
2. Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Chu, Y., Perin, J., Zhu, J., et al. (2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. *Lancet*, 388 (10063), 3027-3035.
3. Barros, F.C., qar Ahmed Bhutta, Z., & Batra, M. (2010). Global report on preterm birth and stillbirth: evidence for effectiveness of interventions. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 10, 303-357.
4. Pokhylko, V.I., Traverse, H.M., Tsvirenko, S.M., Zhuk, L.A., & Oskomenko, M. M. (2016). Peredchasno narodzeni dity: suchasnyi pohliad na postnatalnu adaptatsiiu ta stan zdovrovia v ranniomu vitsi [Prematurely born children: A modern view of postnatal adaptation and early childhood health]. *Visnyk problem biologii i medytsyny – Bulletin of Problems of Biology and Medicine*, 1 (2) 127, 23-27 [in Ukrainian].
5. (2018). *Analitychno-statystychnyi dovidnyk "Monitorynh stanu zdorovia materi ta dytyny (MATRIX – BABIES)" [Analytical and statistical guide "Monitoring of the health of mother and child (MATRIX – BABIES)"]*. [in Ukrainian].

6. Van den Berg, J.P., Westerbeek, E.A., Bröring-Starre, T., Garsen, J., van Elburg, R.M. (2016). Neurodevelopment of preterm infants at 24 months after neonatal supplementation of a prebiotic Mix: A randomized trial. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 63 (2), 270-276. doi: 10.1097/MPG.0000000000001148.

7. Browne, J.V., & Talmi, A. (2012). *Developmental supports for newborns and young infants with special health and developmental needs and their families: The BABIES Model*. Retrieved from: http://wonderbabies.org/wp-content/uploads/2016/03/Dev_-_Supports-for-Newborns-Young-Infants-with-Special-Health-Dev_-_Needs-Their-Families-The-BABIES-Model.pdf

8. Altimier, L., & Phillips, R. (2013). The neonatal integrative developmental care model: Seven neuroprotective core measures for family-centered developmental care. *Newborn & Infant Nursing*, 13 (1), 9-22.

9. Znamenska, T.K., Nikulina, L.I., Rudenko, N.H., Vorobyova, O.V. (2017). Analiz roboty perynatalnykh tsestriv u vykhodzu-vanni peredchasno narodzenykh ditei v Ukraini [Analysis of the work of perinatal centers in the emergence of premature births in Ukraine]. *Neonatolohiia, khirurhiia, perynatalna medytsyna – Neonatology, Surgery, Perinatal Medicine*, 2 (24), 5-7.

Отримано 18.02.19

©М. Д. Процайло

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

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ПОШКОДЖЕННЯ МОРЕЛЬ-ЛАВАЛЛЕ В ДИТИНИ

У статті описано клінічний випадок рідкісного пошкодження – травматичного відшарування шкіри (ТВШ) у дитини внаслідок травмування колінного суглоба. Згідно з даними літератури, відшарування шкіри (small acute lesion) спостерігають при наїзді колеса автомобіля на ногу, падінні з висоти, ударі важким предметом, стисненні між автомобілями, тачками, вагонетками, волочинні тіла по землі – це основні фактори, які сприяють ТВШ. Незважаючи на те, що дане пошкодження давно (у 1848 р.) описав французький хірург Morel-Lavallet, дотепер його вивчено недостатньо. Тому хірурги і травматологи не завжди вчасно можуть діагностувати таке пошкодження, що обумовлює несвоєчасну та неадекватну терапію. Травми колінного суглоба в дітей з гематомами будь-якої локалізації, резистентними до консервативного лікування, необхідно розглядати як серйозні пошкодження з метою діагностики ТВШ, використовуючи такі сучасні методи обстеження, як УЗД, МРТ.

Ключові слова: гематома; травматичне відшарування шкіри; діагностика; травма.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОВРЕЖДЕНИЯ МОРЕЛЬ-ЛАВАЛЛЕ У РЕБЕНКА

В статье описан клинический случай редкостного повреждения – травматического отслоения кожи (ТОК) у ребенка вследствие травмирования коленного сустава. Согласно данных литературы, отслоение кожи (small acute lesion) наблюдают при наезде колеса автомобиля на ногу, падении с высоты, ударе тяжелым предметом, сжатии между автомобилями, тачками, вагонетками, волочении тела по земле – это основные факторы, которые способствуют ТОК. Несмотря на то, что данное повреждение давно (в 1848 г.) описал французский хирург Morel-Lavallet, к настоящему времени его изучено недостаточно. Поэтому хирурги и травматологи не всегда своевременно могут диагностировать такое повреждение, что обуславливает несвоевременную и неадекватную терапию. Травмы коленного сустава у детей с гематомами любой локализации, резистентными к консервативной терапии, необходимо рассматривать как серьезные повреждения с целью диагностики ТОК, используя такие современные методы обследования, как УЗИ, МРТ.

Ключевые слова: гематома; травматическое отслоение кожи; диагностика; травма.

CLINICAL CASE OF MOREL-LAVALLEE LESION IN A CHILD

The article adduces the clinical case of a rare lesion, a traumatic soft-tissue degloving injury (TSDI) caused by knee injuries in a child. According to the literature, skin degloving injury occurs after car wheel running on foot, falling from heights, hit of a heavy object, compression between cars, carts, trolleys, dragging body on the ground. These are the main factors that cause TSDI. Despite the fact that in 1848 this injury was described by the French surgeon Morel-Lavallet the following lesion was not studied enough by now. Surgeons, traumatologists may not always recognize it in time what leads to late and inadequate treatment. Injuries of the knee joint in children with hematomas of any location who are resistant to conservative treatment should be assessed as serious damage for the purpose of TSDI recognition. Modern diagnostic methods such as ultrasound, MRI must be used.

Key words: hematoma; skin degloving; diagnostics; trauma.

Травматичне відшарування шкіри (ТВШ) виникає внаслідок грубих механічних впливів різних рухомих предметів, як правило, колеса автомобіля. Вперше його описав у 1848 р. як самостійний вид травми французький хірург Morel-Lavallet [1]. Незважаючи на це, дотепер таке пошкодження вивчено недостатньо. Тому хірурги і травматологи не завжди вчасно можуть його діагностувати, що обумовлює несвоєчасну та неадекватну терапію.

Згідно з даними літератури, відшарування шкіри (small acute lesion) спостерігають при наїзді колеса автомобіля на ногу, падінні з висоти, ударі важким предметом, стисненні між автомобілями, тачками, вагонетками, волочинні тіла по землі – це основні фактори, які сприяють ТВШ.

Залежно від механізму травми, швидкості травмувального предмета відносно тіла, від анатомічної ділянки, вікових властивостей шкіри можуть бути різні варіанти цього пошкодження.

Розрізняють закрите і відкрите ТВШ. При даному пошкодженні між шкірою та фасцією завжди утворюється щілиноподібна порожнина («кишеня») (рис. 1). Вважають,

що при ТВШ руйнуються підшкірна та жирова тканини, і порожнина наповнюється кров'ю, лімфою, серозною рідиною [1, 2].

Травматичне відшарування шкіри буває трьох типів. Перший тип характеризується поверхневим розчавленням підшкірної жирової тканини, яка частково з'єднана як зі шкірою, так і з фасцією. Кровопостачання шкіри повністю порушене. При другому типі спостерігають масивне глибоке розчавлення підшкірної жирової тканини у вигляді товстих пластів над фасцією. Третій тип характеризується обширними «кишенями» і розмеленими ділянками м'яких тканин над фасцією.

Наше клінічне спостереження. Хворий Г., 11 років, для подальшого лікування госпіталізований у нашу клініку – через 2 місяці після травмування отримав удар по коліну при падінні. Лікувався амбулаторно за місцем проживання – компреси, пункція колінного суглоба, отримано 20 мл крові.

При огляді – накульгує на праву ногу. Рухи в правому колінному суглобі обмежені, болючі. Контур колінного

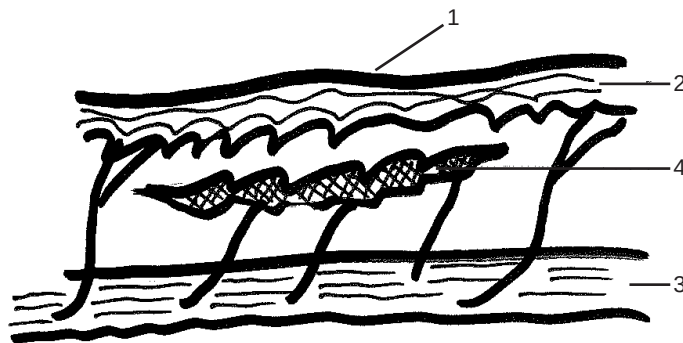


Рис. 1. Схематичне зображення пошкодження Морель-Лавалле: 1 – шкіра; 2 – підшкірна жирова клітковина; 3 – фасція; 4 – відшарована шкіра з пошкодженими судинами – «кишеня» наповнена кров'ю.

суглоба з внутрішнього боку випинає. Пальпаторно – по боковій поверхні правого надколінка розташований щільний еластичний дещо болючий утвір з чіткими краями, без ознак запалення, розміром 5×1 см. На оглядовій рентгенограмі правого колінного суглоба у 2-х проекціях кісткової патології не було. На серії УЗД колінного суглоба – наявність рідини біля колінної чашечки до 20 мл. Запідозрено посттравматичний препателлярний бурсит колінного суглоба. Консервативна терапія була спрямована на прискорення розсмоктування ущільнення – електрофорез із розчином хлористого кальцію, теплові процедури, фіксація суглоба знімним тугором, туге бинтування еластичним бинтом, компреси з розчином димексиду. При неефективності такого лікування змушені здійснити повторну пункцію ущільнення. Отримано 8 мл крові. Посів – кров. На 2-й день гематома практично відновилася до початкового розміру.

МРТ правого колінного суглоба – препателлярно з внутрішнього боку в підшкірно-жировому шарі віалізується інкапсульована рідинна структура веретеноподібної форми розміром 14×35×41 мм з поодинокими негомогенними дрібними вкрапленнями. Інші структури колінного суглоба – без особливостей (рис. 2). Було діагностовано закрите пошкодження Морель-Лавалле (ТВШ) правого колінного суглоба першого типу.

ВИСНОВКИ. 1. Унікальність клінічного випадку полягає в тому, що величина травми була незначною, але випинання кісткових структур колінного суглоба в дитини, які не захищені м'якими тканинами, спровокувало розвиток тяжкого пошкодження – травматичного відшарування шкіри.

2. Як правило, тупі травми колінного суглоба в дітей у більшості випадків піддаються консервативній терапії.

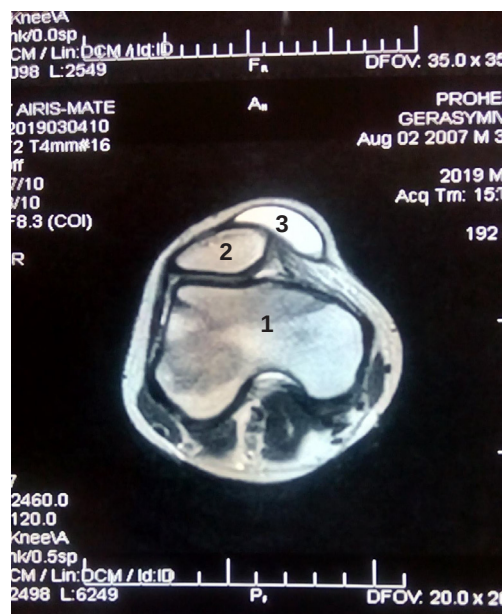


Рис. 2. Магнітно-резонансна терапія колінного суглоба при пошкодженні Морель-Лавалле: 1 – дистальний метафіз стегнової кістки; 2 – надколінок; 3 – препателлярна інкапсульована рідинна колекція веретеноподібної форми в підшкірно-жировому шарі розміром 14×35×41 мм.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Травми колінного суглоба в дітей з гематомами будь-якої локалізації, резистентними до консервативного лікування, необхідно розглядати як серйозні пошкодження з метою діагностики ТВШ, використовуючи такі сучасні методи обстеження, як УЗД, МРТ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. URL : [https://forums.rusmedserv.com/showthread.php?t=17847/Morel-Lavallee syndrom](https://forums.rusmedserv.com/showthread.php?t=17847/Morel-Lavallee%20syndrom).

2. URL : <https://pmarchiv.ru/travmaticheskaya-otslojka-kozhi-voprosy-diagnostiki-i-lechenie>.

REFERENCES

1. Retrieved from: [https://forums.rusmedserv.com/showthread.php?t=17847/Morel-Lavallee syndrom](https://forums.rusmedserv.com/showthread.php?t=17847/Morel-Lavallee%20syndrom).

2. Retrieved from: <https://pmarchiv.ru/travmaticheskaya-otslojka-kozhi-voprosy-diagnostiki-i-lechenie>.

Отримано 12.02.19

©Д. М. Сурков¹, О. М. Мочульська²

¹КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР»

²ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

КОНТРОЛЬ ТЕМПЕРАТУРИ ТІЛА ПІД ЧАС ПРОВЕДЕННЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ГІПОТЕРМІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

Мета дослідження – визначити вплив коливань температури тіла під час проведення лікувальної гіпотермії на перебіг та наслідки помірної і тяжкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

Матеріали та методи. У дослідження включено 205 доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією II–III ст. за шкалою Sarnat у термін ≤ 72 год після пологів. Методом стратифікації немовлят було поділено за часом прийняття у ВАІТН на групу 0–6 год після народження ($n=56$) та групу понад 6 год життя ($n=149$). Проаналізовано вплив пасивної гіпотермії 33–35 °С на перебіг та результати лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

Результати дослідження та їх обговорення. Не виявлено достовірної відмінності між досліджуваними групами щодо загальної тривалості респіраторної підтримки ($p=0,296$), строків, коли було проведено екстубацію трахеї ($p=0,468$), та тривалості перебування у ВАІТН ($p=0,165$). Отримано достовірну різницю в загальній тривалості лікування до виписування зі стаціонару між групою до 6 год після народження та групою понад 6 год життя (відповідно, 25 [18,3–33] днів проти 22 [14–29], $p=0,032$). Крім того, було порівняно профілі температури тіла протягом 72 год лікувальної гіпотермії у новонароджених, в яких у подальшому виникла або не розвинулась церебральна лейкомаляція. Результати проведеного мультиваріантного дисперсійного аналізу (ANOVA) не виявили достовірної відмінності між групами ($p=0,890$).

Висновок. Пасивна гіпотермія з підтримкою температури тіла 33–35 °С є ефективною процедурою. Коливання температури тіла $\pm 0,5$ °С за межі цього коридору, а також початок проведення гіпотермії в термін понад 6 год після народження не мають істотного впливу на перебіг та наслідки помірної і тяжкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

Ключові слова: гіпоксія; ішемія; енцефалопатія; гіпотермія; новонароджені; лейкомаляція.

КОНТРОЛЬ ТЕМПЕРАТУРИ ТЕЛА ПРИ ПРОВЕДЕННІ ЛЕЧЕБНОЇ ГІПОТЕРМІЇ У НОВОРОЖДЕНИХ С ГІПОКСИЧЕСЬКИ-ІШЕМІЧЕСЬКОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

Цель исследования – определить влияние колебаний температуры тела во время проведения лечебной гипотермии на течение и последствия умеренной и тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Материалы и методы. В исследование включены 205 доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией II–III ст. по шкале Sarnat в срок ≤ 72 ч после родов. Методом стратификации младенцы были разделены по времени поступления в ОАИТН на группу 0–6 ч после рождения ($n=56$) и группу более 6 ч жизни ($n=149$). Проанализировано влияние пассивной гипотермии 33–35 °С на течение и результаты лечения гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Результаты исследования и их обсуждение. Не выявлено достоверного различия между исследуемыми группами относительно общей продолжительности респираторной поддержки ($p=0,296$), сроков проведения экстубации трахеи ($p=0,468$) и длительности нахождения в ОАИТН ($p=0,165$). Получена достоверная разница в общей продолжительности лечения до выписки из стационара между группой до 6 ч после рождения и группой более 6 ч жизни (соответственно, 25 [18,3–33] дней против 22 [14–29], $p=0,032$). Кроме того, было проведено сравнение профилей температуры тела на протяжении 72 ч лечебной гипотермии у новорожденных, у которых в дальнейшем возникла либо не развилась церебральная лейкомаляция. Результаты проведенного мультивариантного дисперсионного анализа (ANOVA) не выявили достоверного различия между группами ($p=0,890$).

Вывод. Пассивная гипотермия с поддержанием температуры тела 33–35 °С является эффективной процедурой. Колебания температуры тела $\pm 0,5$ °С за пределы этого коридора, а также начало проведения гипотермии в срок более 6 ч после рождения не имеют существенного влияния на течение и последствия умеренной и тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Ключевые слова: гипоксия; ишемия; энцефалопатия; гипотермия; новорожденные; лейкомаляция.

TEMPERATURE CONTROL DURING THE THERAPEUTIC HYPOTHERMIA PERIOD IN NEONATES WITH HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

The aim of the study – to determine the impact of body temperature profile during therapeutic hypothermia period on outcomes of moderate to severe hypoxic-ischemic encephalopathy.

Materials and Methods. Data of 205 term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy according to Sarnat scale stage II–III was collected during ≤ 72 hours of life. All the infants were stratified by the time of admission to the BAITH into the group 0–6 hours after delivery ($n=56$) and the group over 6 hours of life ($n=149$). The analysis of impact of passive hypothermia 33–35°C on outcomes of treatment of hypoxic ischemic encephalopathy was established.

Results and Discussion. There was no significant difference between study groups regarding the total duration of respiratory support ($p=0,296$), days of trachea extubation ($p=0,468$), and the length of treatment in BAITH ($p=0,165$). A significant difference was found in the total duration of in-hospital treatment between the group of 0–6 hours after birth and group over 6 hours of life

(25 [18.3–33] days respectively, vs. 22 [14–29], $p=0.032$). In addition, the body temperature profile during 72 hours of hypothermia period compared between babies, which subsequently developed or did not develop cerebral leukomalacia. The results of the multivariate analysis of variance (ANOVA) did not reveal a significant difference between the groups ($p=0.890$).

Conclusion. Passive hypothermia with body temperature of 33–35°C is an effective procedure, the temperature fluctuation of $\pm 0.5^\circ\text{C}$ beyond the limits of this corridor, as well as the beginning of hypothermia over 6 hours after delivery, have no significant impact on the results of treatment and outcome of moderate and severe hypoxic-ischemic encephalopathy.

Key words: hypoxia; ischemia; encephalopathy; hypothermia; neonates; leukomalacia.

ВСТУП. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) визначається як клінічний синдром, що за відсутності інших причинних факторів супроводжується порушенням неврологічних функцій у немовлят внаслідок недостатності кисню і зменшення перфузії мозку протягом найближчого антенатального періоду та інтранатально [1, 2]. Без інтенсивного лікування дві третини постраждалих новонароджених умирають або в більш ніж 1 млн дітей на рік, які виживають після тяжкої інтранатальної асфіксії, в подальшому розвиваються стійкі неврологічні розлади, що включають розумову відсталість, церебральний параліч, епілепсію, нейросенсорну втрату слуху та зору, розлади поведінки і труднощі з навчанням [3–6].

Серед методів нейропротекції на сьогодні єдиним з доведеною ефективністю є застосування терапевтичної гіпотермії [7, 8].

Питання щодо точного механізму нейропротекції при терапевтичній гіпотермії поки що залишається дискусійним. Гіпотермія впливає на глутамат-кальцієві каскади клітин, які є ключовими факторами при ініціації ушкодження нейронів під час вторинної фази постішемічного ураження [9]. Більшість авторів усе ж таки вважає, що головний механізм нейропротективної дії терапевтичної гіпотермії пов'язаний з її впливом на активацію каспази-3 [10–12].

За останнє десятиріччя, крім великої кількості окремих робіт різних авторів, було проведено п'ять великих рандомізованих мультицентрових контрольованих досліджень I класу стосовно використання терапевтичної гіпотермії у доношених новонароджених з проявами ГІЕ: CoolCap Trial (243 новонароджених з ГІЕ), NICHD Neonatal Research Network Study (208 спостережень), TOBY Study (325 малюків), ICE Trial (221 новонароджений) та neo.nEURO.network Trial (129 дітей) [13]. У всіх дітей терапевтичну гіпотермію розпочинали в перші 6 год після народження і проводили протягом 72 год з періодом зігрівання щонайменше 6 год не швидше $0,5^\circ\text{C}$ за 1 год. Крім того, порівнювали між собою селективну краніоцеребральну (CoolCap) та загальну гіпотермію. У всіх дослідженнях цільовою температурою ядра (ректальна або у стравоході) була $33,5^\circ\text{C}$ [$33,0\text{--}34,0^\circ\text{C}$], і тільки в CoolCap – $34,0\text{--}35,0^\circ\text{C}$ [14–16].

Було також досліджено можливість застосування глибшої гіпотермії (32°C) протягом більш тривалого часу (120 год), але результати, які опублікували S. Shankaran, A. R. Laptook та ін. (2014), не продемонстрували переваги цієї методики порівняно з традиційною помірною ($33,5^\circ\text{C}$) гіпотермією впродовж 72 год [17]. Інше дослідження, яке провела й опублікувала у 2017 р. та ж група авторів, продемонструвало: навіть якщо терапевтичну гіпотермію розпочато пізніше, ніж у терапевтичному вікні, 0–6 год, в термін 6–24 год після народження, то все одно, порівняно з контрольною групою без гіпотермії, вірогідність небажаного результату смерть/тяжке порушення невро-

логічного розвитку зменшувалась на 76 % (RR 0,86; 95 % CI 0,58–1,29) [18].

У країнах з обмеженими ресурсами (до яких належить Україна) як альтернативний спосіб в останні роки досить широко використовують безапаратну пасивну гіпотермію, особливо протягом транспортування. Фактично йдеться не стільки про власне керовану гіпотермію, скільки про методику «не зігрівати» немовлят з метою підтримки температури їх тіла менше 35°C . Різні автори пропонують варіанти імпровізованих методів пасивної гіпотермії, опубліковані дані підтверджують, що таким способом досить важко підтримувати щільний контроль температури тіла в межах коливань $\pm 0,5^\circ\text{C}$, як це вимагається протягом керованої апаратної лікувальної гіпотермії. Але експерти переважно сходяться на думці, що за відсутності застосування спеціального обладнання краще використовувати пасивне охолодження, ніж не робити нічого [19–21].

В Україні, відповідно до наказу МОЗ України від 28.03.2014 р. № 225 «Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомоги новонародженим в Україні», визначено критерії відбору пацієнтів та алгоритми проведення як апаратної, так і пасивної гіпотермії. Але стосовно активної гіпотермії в протоколі існують два рекомендованих коридори контролю ректальної температури: $33\text{--}34^\circ\text{C}$ для загальної та $34\text{--}35^\circ\text{C}$ для краніоцеребральної гіпотермії; відносно пасивної гіпотермії коливання ректальної температури також рекомендовано утримувати в коридорі $33\text{--}34^\circ\text{C}$. Не досліджували впливу коливань температури тіла на перебіг та наслідки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Крім того, не визначено можливості проведення лікувальної гіпотермії, якщо наявність показань визначено в термін понад 6 год після народження.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – визначити вплив коливань температури тіла під час проведення лікувальної гіпотермії на перебіг та наслідки помірної і тяжкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Було проведено проспективне одноцентрове когортне дослідження у 205 доношених немовлят, які у 2012–2017 рр. перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених (ВАІТН) КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР» з діагнозом тяжкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (P91.6 за МКХ-10).

Критерії включення: доношені новонароджені гестаційного віку 37–42 тижні та масою тіла ≥ 2500 г з оцінкою за шкалою Апгар при народженні менше 7 балів та оцінкою за шкалою Sarnat II–III ст., післянатальний вік – до 72 год після пологів.

Критерії виключення: уроджені вади розвитку серця та центральної нервової системи, гестаційний вік – менше 37 тижнів, маса тіла при народженні – менше 2500 г, післянатальний вік – понад 72 год після пологів.

Діагноз гіпоксично-ішемічної енцефалопатії встановлювали відповідно до наказу МОЗ України від 08.06.2007 р. № 312 «Про затвердження клінічного Протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим» та наказу МОЗ України від 28.03.2014 р. № 225 «Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомоги новонародженим в Україні» за шкалою Sarnat (H. B. Sarnat, M. S. Sarnat, 1976 в модифікації A. Hill, I. I. Volpe, 1994).

Етапи дослідження: при прийнятті у ВАІТН, на 2-гу, 3-тю, 28-му доби лікування.

Усім дітям проводили рутинну інтенсивну терапію відповідно до наказу МОЗ України від 28.03.2014 р. № 225 «Уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні», що включала раннє застосування терапевтичної гіпотермії 33–35 °С протягом 72 год.

Було проаналізовано такі кінцеві показники: загальну тривалість проведення штучної вентиляції легень та подальшої респіраторної підтримки (включаючи неінвазивну вентиляцію), тривалість перебування у ВАІТН, загальну тривалість лікування до виписування зі стаціонару, а також частоту небажаного комбінованого результату лікування, що поєднував летальність та розвиток тяжкого ускладнення у вигляді церебральної лейкомаляції.

Діагноз церебральної лейкомаляції встановлювали попередньо на підставі нейросонографічного скринінгу; в разі наявності ультразвукових ознак діагноз остаточно підтверджували після проведення КТ- або МРТ-сканування.

Для коректного порівняння груп також було використано інтегративний показник регіональної церебральної перфузії $rScO_2$, який характеризував співвідношення доставки і споживання кисню та відповідність гемодинамічної і вентиляційної підтримки метаболічним потребам головного мозку [22–24].

Статистичну обробку матеріалів дослідження було проведено з використанням пакета програмного забезпечення JASP 0.9.0.1 (Amsterdam, The Netherlands, 2018) згідно із загальноприйнятими стандартами математичної статистики.

Перед статистичною обробкою всі дані було перевірено на нормальність розподілу із застосуванням W-тесту Шапіро – Вілкаса. Для параметричних даних первинна статистична обробка включала розрахунок середньої величини та стандартного відхилення ($Mean \pm SD$), для непараметричних – розрахунок медіани, 25 та 75 % перцентилів ($M [25–75 \%$]).

Для статистичного порівняння значень досліджуваних груп використовували U-критерій Манна – Уїтні (Mann – Whitney U-test). З метою визначення кореляційного зв'язку застосовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Для визначення достовірності впливу на досліджуваний результативний показник кожного з факторів було проведено мультіваріантний дисперсійний аналіз (ANOVA). Критерій $p < 0,05$ прийнято як значущий в усіх тестах.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Усього проаналізовано результати лікування 205 доношених новонароджених, середній гестаційний вік у тижнях становив $39,6 \pm 1,4$ (37–42), маса тіла при народженні у грамах – 3573 ± 549 (2440–5300). За статеву ознакою було 128 (62,4 %) хлопчиків та 77 (37,6 %) дівчаток. У перші 0–6 год від народження у відділення прийняли 56 дітей

(27,4 %), в період 6–24 год – 144 (70,2 %), 24–72 год – 5 (2,4 %). 28-денна летальність склала 3 з 205 дітей (1,46 %).

Більшості дітей до прийняття у ВАІТН було розпочато пасивну гіпотермію в пологових закладах області відповідно до наказу МОЗ України від 28.03.2014 р. № 225.

Спочатку новонароджених було стратифіковано за часом прийняття у ВАІТН і поділено на групи: менше 6 год після народження (1-ша група, $n=56$) та понад 6 год після народження (2-га група, $n=149$).

Не виявлено достовірної відмінності між досліджуваними групами щодо загальної тривалості респіраторної підтримки ($p=0,296$), строків, коли було проведено екстубацію трахеї ($p=0,468$), та тривалості перебування у ВАІТН ($p=0,165$). Отримано достовірну різницю в загальній тривалості лікування до виписування зі стаціонару між 1-ю і 2-ю групами (відповідно, 25 [18,3–33] днів проти 22 [14–29], $p=0,032$). Таку різницю можна пояснити тим, що діти, яких приймали в термін до 6 год, одразу після народження були в більш тяжкому стані, а симптоми ГІЕ в них проявлялись швидко і маніфестно, що вимагало негайного переведення у ВАІТН третього рівня.

Моніторинг церебральної оксиметрії протягом 72 год спостереження не виявив достовірної різниці $rScO_2$ між групами ($p=0,053$, $p=0,877$ та $p=0,799$ на 1-шу, 2-гу і 3-тю доби відповідно), тобто за ступенем компенсації дихальних розладів та гемодинаміки пацієнти в обох групах не відрізнялись, і за цими показниками групи були зіставними.

На наступному етапі проаналізовано середні значення температури тіла в дітей обох досліджуваних груп протягом трьох діб проведення лікувальної гіпотермії. Достовірну відмінність визначено лише на 1-шу добу при прийнятті у ВАІТН, температура ядра в 1-й групі ($(34,0 \pm 4,4)$ °С) була нижчою порівняно з дітьми 2-ї групи ($(35,1 \pm 1,6)$ °С, $p=0,009$). Таку відмінність можна пояснити тим, що, як вже було підкреслено вище, дітям 1-ї групи лікувальну гіпотермію розпочинали раніше, майже відразу після народження. У подальшому температура тіла достовірно не відрізнялась між групами ні на 2-гу ($p=0,667$), ні на 3-тю доби лікування ($p=0,887$).

Оскільки достовірну різницю виявили лише при прийнятті у відділення, було проведено кореляційний аналіз зв'язку температури тіла зі ступенем ГІЕ за шкалою Sarnat та порушенням свідомості з оцінкою за шкалою коми Глазго, модифікованою для немовлят [25]. Результати аналізу наведено в таблиці 1.

Як видно з таблиці, достовірну кореляцію зв'язку температури тіла з клінічними проявами ГІЕ встановлено лише на 1-шу добу при прийнятті у ВАІТН ($p=0,001$), але ступінь впливу не значний.

Тому наступним кроком було проведення мультіваріантного дисперсійного аналізу впливу значення температури тіла під час проведення терапевтичної гіпотермії на результати лікування ГІЕ, для чого немовлят стратифікували за ознакою розвитку небажаного наслідку у вигляді церебральної лейкомаляції. Результати тесту ANOVA наведено в таблиці 2 та продемонстровано на рисунку 1.

Наведені вище результати тесту ANOVA не показали достовірної різниці стосовно температури тіла, вимірної протягом 1-ї, 2-ї, 3-ї діб проведення лікувальної гіпотермії, у новонароджених, в яких у подальшому виникла або не розвинулась церебральна лейкомаляція ($p=0,280$).

Таблиця 1. Кореляційний аналіз зв'язку температури тіла з оцінкою за шкалою Sarnat та оцінкою за шкалою коми Глазго

Показник		R	p
1-ша доба	Sarnat	-0,22	0,001
	ОШКГ	0,27	<0,001
2-га доба	Sarnat	-0,13	0,077
	ОШКГ	0,1	0,165
3-тя доба	Sarnat	-0,1	0,147
	ОШКГ	- 0,008	0,905

Примітки:

1. ОШКГ – оцінка за шкалою коми Глазго.
2. R – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.
3. p – достовірність відмінностей.

Таблиця 2. Результати тесту ANOVA

Перемінна величина	Сума площ відхилень	df	Середня площа відхилень	F	p
Ефекти всередині груп пацієнтів					
Температура тіла	7,665 ^a	2 ^a	3,832 ^a	1,276 ^a	0,280 ^a
Температура тіла · церебральна лейкомаляція (0 – ні, 1 – так)	0,697 ^a	2 ^a	0,349 ^a	0,116 ^a	0,890 ^a
Різниця	1033,253	344	3,004		
Ефекти поміж групами пацієнтів					
Церебральна лейкомаляція (0 – ні, 1 – так)	1,415	1	1,415	0,395	0,531
Різниця	616,919	172	3,587		

Примітки:

1. p – достовірність відмінностей.
2. ^a – тест сферичності Mauchly вказує на те, що припущенням про сферичність площі відхилень можна знехтувати (p<0,05).

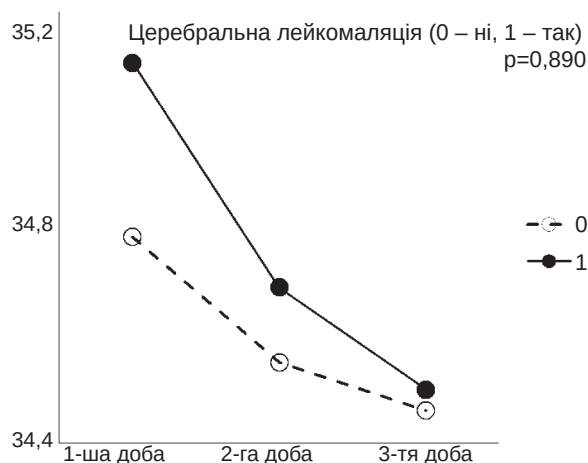


Рис. 1. Порівняльний аналіз температури тіла протягом 1-ї, 2-ї і 3-ї діб лікування у новонароджених, в яких у подальшому виникла або не розвинулась церебральна лейкомаляція.

Результати мультиваріантного дисперсійного аналізу продемонстрували відсутність впливу коливань температури тіла в межах 33–35 °C на подальший розвиток церебральної лейкомаляції (p=0,890). Треба все ж такі відзначити, що у новонароджених, в яких у подальшому

виникла церебральна лейкомаляція, температура тіла на 1-й день при прийнятті у ВАІТН була вищою порівняно з малюками без подальшого розвитку цього ускладнення, але різниця виявилась статистично недостовірною (p=0,531).

Отримані в результаті дослідження дані підтверджують можливість застосування простих безапаратних методів проведення лікувальної гіпотермії в коридорі 33–35 °C. Це збігається з результатами останніх досліджень [20, 21, 26], тобто незначні коливання температури ядра ±0,5 °C за межі цього коридору суттєво не впливають на результати лікування ГІЕ [27].

Також результати проведеного аналізу стосовно можливості початку лікувальної гіпотермії в термін 6–24 год без істотного погіршення результатів інтенсивної терапії та наслідків помірної або тяжкої ГІЕ збігаються з даними роботи [18] і підтверджуються точкою зору E. Ergenekon (2016) і M. C. Chiang, Y. J. Jong, C. H. Lin (2017) [27, 28].

ВИСНОВКИ. 1. Пасивна гіпотермія з коливаннями температури тіла 33–35 °C є ефективною процедурою, за своїми нейропротективними властивостями істотно не відрізняється від апаратної з більш щільним контролем температури в коридорі 33–34 °C при тотальній гіпотермії або 34–35 °C – при краніоцеребральній.

2. Якщо через певні причини лікувальну гіпотермію при помірній або тяжкій ГІЕ не було розпочато в ранній

період – до 6 год після народження, можна рекомендувати і більш пізній початок гіпотермії – в термін 6–24 год, що також позитивно впливатиме на перебіг і наслідки ГІЕ.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Дослідження фармакологічних засобів, які потенційно можуть підсилювати нейропротективний ефект терапевтичної гіпотермії, наприклад, застосування під час проведення штучної вентиляції легень для медикаментозної седатції ультраселективного похідного клонідину – дексметомідину на противагу традиційному використанню опіатів.

Фінансування. Є частиною дисертаційної роботи на тему «Нейроресусcitaція та нейропротекція при

тяжких перинатальних гіпоксично-ішемічних ураженнях головного мозку у доношених новонароджених», що виконується на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук у Дніпропетровській медичній академії. Напрямок фінансування 2.2. Код фінансування 7704. Шифр НДР (ДКР) ІН.03.11.

Відповідність етичним стандартам. Дослідження було схвалене на засіданні локальної комісії з біомедичної етики КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР» (протокол № 5 від 21 лютого 2011 р.).

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Classifying the causes of perinatal death / E. Allanson, Ö. Tunçalp, J. Gardosi [et al.] // *Bull World Health Organ.* – 2016. – Vol. 94 (2). – P. 79–79A. doi: 10.2471/BLT.15.168047.
2. Vogel J. P. Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health / J. P. Vogel, J. P. Souza, R. Mori [et al.] // *VJOG.* – 2014. – Vol. 121 (1). – P. 76–88. doi: 10.1111/1471-0528.12633.
3. Perinatal mortality in South Asia: systematic review of observational studies / P. R. Ghimire, K. E. Agho, B. J. Akombi [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2018. – Vol. 15 (7). – pii: E1428. doi: 10.3390/ijerph15071428.
4. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care / M. H. Wyckoff, K. Aziz, M. B. Escobedo [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132 (18 Suppl. 2). – P. 543–560. doi: 10.1161/cir.0000000000000267.
5. Intrapartum factors associated with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a case-controlled study / V. E. Torbenson, M. C. Tolcher, K. M. Nesbitt [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2017. – Vol. 17. – P. 415–422. doi: 10.1186/s12884-017-1610-3.
6. Ahearne C. E. Short and long-term prognosis in perinatal asphyxia: An update / C. E. Ahearne, G. B. Boylan, D. M. Murray // *World J. Clin. Pediatr.* – 2016. – Vol. 5 (1). – P. 67–74. doi: 10.5409/wjcp.v5.i1.67.
7. Hypothermia and neonatal encephalopathy / L. A. Papile, J. E. Baley, W. Benitz [et al.] // *Pediatrics.* – 2014. – Vol. 133 (6). – P. 1146–1150. doi: 10.1542/peds.2014-0899.
8. McAdams R. M. Neonatal Encephalopathy: Update on therapeutic hypothermia and other novel therapeutics / R. M. McAdams, S. E. Juul // *Clin. Perinatol.* – 2016. – Vol. 43 (3). – P. 485–500. doi: 10.1016/j.clp.2016.04.007.
9. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy—where to from here? / J. O. Davidson, G. Wassink, L. G. van den Heuvel [et al.] // *Front Neurol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 198. doi: 10.3389/fneur.2015.00198.
10. Fukuda H. Post-ischemic hypothermia blocks caspase-3 activation in the newborn rat brain after hypoxia-ischemia / H. Fukuda, T. Tomimatsu, N. Watanabe [et al.] // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 910 (1–2). – P. 187–191. doi: 10.1016/S0006-8993(01)02659-2.
11. A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD / M. Enari, H. Sakahira, H. Yokoyama [et al.] // *Nature.* – 1998. – Vol. 391 (6662). – P. 43–50.
12. Activation and cleavage of caspase-3 in apoptosis induced by experimental cerebral ischemia / S. Namura, J. Zhu, K. Fink [et al.] // *J. Neurosci.* – 1998. – Vol. 18 (10). – P. 3659–3668.
13. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes / D. Azzopardi, B. Strohm, N. Marlow [et al.] for the TOBY Study Group // *New England Journal of Medicine.* – 2014. – Vol. 371 (2). – P. 140–149. doi: 10.1056/NEJMoa1315788.
14. Hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: NICHD Neonatal Research Network contribution to the field / S. Shankaran, G. Natarajan, L. Chalak [et al.] // *Semin. Perinatol.* – 2016. – Vol. 40(6). – P. 385–390. doi: 10.1053/j.semperi.2016.05.009.
15. Natarajan G. Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) / G. Natarajan, A. Pappas, S. Shankaran // *Semin. Perinatol.* – 2016. – Vol. 40 (8). – P. 549–555. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.007.
16. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: a report from the first 3 years of the Baby Cooling Registry of Japan / K. Tsuda, T. Mukai, S. Iwata [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – e39508. doi: 10.1038/srep39508.
17. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial / S. Shankaran, A. R. Laptook, A. Pappas [et al.] // *JAMA.* – 2014. – Vol. 312 (24). – P. 2629–2639. doi: 10.1001/jama.2014.16058.
18. Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial / A. R. Laptook, S. Shankaran, J. E. Tyson [et al.] // *JAMA.* – 2017. – Vol. 318 (16). – P. 1550–1560. doi: 10.1001/jama.2017.14972.
19. Passive cooling during transport of asphyxiated term newborns / D. O'Reilly, M. Labrecque, M. O'Melia [et al.] // *J. Perinatol.* – 2013. – Vol. 33 (6). – P. 435–440. doi: 10.1038/jp.2012.138.
20. Passive hypothermia (≥ 35 - $< 36^{\circ}\text{C}$) during transport of newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy / A. Sellam, N. Lode, A. Ayachi [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12 (3). – e0170100. doi: 10.1371/journal.pone.0170100.
21. Initiation of passive cooling at referring centre is most predictive of achieving early therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns / B. Lemyre, L. Ly, V. Chau [et al.] // *Paediatr. Child Health.* – 2017. – Vol. 22 (5). – P. 264–268. doi: 10.1093/pch/pxx062.
22. Dix L. M. Monitoring cerebral oxygenation in neonates: an update / L. M. Dix, F. van Bel, P. M. Lemmers // *Front Pediatr.* – 2017. – Vol. 5. – P. 46. doi: 10.3389/fped.2017.00046.
23. Reference ranges for cerebral tissue oxygen saturation

index in term neonates during immediate neonatal transition after birth / N. Baik, B. Urlesberger, B. Schwabegger [et al.] // *Neonatology*. – 2015. – Vol. 108 (4). – P. 283-286. doi: 10.1159/000438450.

24. Sood B. G. Near-infrared spectroscopy: applications in neonates / B. G. Sood, K. McLaughlin, J. Cortez // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 20 (3). – P. 164–172. doi: 10.1016/j.siny.2015.03.008.

25. Иова А. С. Оценка тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных. – 2005. – http://www.airspb.ru/perp_31.shtml. (Цитировано 12 февраля 2019).

REFERENCES

1. Allanson, E., Tunçalp, Ö., Gardosi, J., Pattinson, R., Erwich, J., Flenady, V., Frøen, J., ... Gülmezoglu, M. (2016). Classifying the causes of perinatal death. *Bulletin World Health Organization*, 94 (2), 79-79A. doi: 10.2471/BLT.15.168047.

2. Vogel, J., Souza, J., Mori, R., Morisaki, N., Lumbiganon, P., Laopaiboon, M., Ortiz-Panoso, E., ... Gülmezoglu, A. (2014). Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*, 121 (1), 76-88. doi: 10.1111/1471-0528.12633.

3. Ghimire, P., Agho, K., Akombi, B., Wali, N., Dibley, M., Raynes-Greenow, C. & Renzaho, A. (2018). Perinatal mortality in South Asia: systematic review of observational studies. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 15 (7), pii: E1428. doi: 10.3390/ijerph15071428.

4. Wyckoff, M., Aziz, K., Escobedo, M., Kapadia, V., Kattwinkel, J., Perlman, J., Simon, W., ... Zaichkin J. (2015). Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 132 (18 Suppl 2), 543-560. doi: 10.1161/cir.0000000000000267.

5. Torbenson, V., Tolcher, M., Nesbitt, K., Colby, C., EL-Nashar, S., Gostout, B., Weaver, A., ... Famuyide, A. (2017). Intrapartum factors associated with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: a case-controlled study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 17, 415-422. doi: 10.1186/s12884-017-1610-3.

6. Ahearne, C., Boylan, G. & Murray, D. (2016). Short and long-term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World J. Clin. Pediatr.*, 5 (1), 67-74. doi: 10.5409/wjcp.v5.i1.67.

7. Papile, L., Baley, J., Benitz, W., Cummings, J., Carlo, W., Eichenwald, E., Kumar, P., ... Wang, K. (2014). Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics*, 133 (6), 1146-1150. doi: 10.1542/peds.2014-0899.

8. McAdams, R. & Juul, S. (2016). Neonatal Encephalopathy: Update on therapeutic hypothermia and other novel therapeutics. *Clin. Perinatol.*, 43 (3), 485-500. doi: 10.1016/j.clp.2016.04.007.

9. Davidson, J., Wassink, G., van den Heuvel, L., Bennet, L. & Gunn, A. (2015). Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy—where to from here? *Front Neurol.*, 6, 198. doi: 10.3389/fneur.2015.00198.

10. Fukuda, H., Tomimatsu, T., Watanabe, N., Mu, J., Kohzaki, M., Endo, M., Fujii, E., ... Murata, Y. (2001). Post-ischemic hypothermia blocks caspase-3 activation in the newborn rat brain after hypoxia-ischemia. *Brain Res.*, 910 (1-2), 187-191. doi: 10.1016/S0006-8993(01)02659-2.

11. Enari, M., Sakahira, H., Yokoyama, H., Okawa, K., Iwamatsu, A. & Nagata, S. (1998). A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD. *Nature*, 391 (6662), 43-50.

26. Peres J. M. Treating hypoxic ischemic encephalopathy with hypothermia / J. M. Peres, A. Feldman, G. Alpan // *NeoReviews*. – 2015. – Vol. 16 (7). – e413-e419. doi: 10.1542/neo.16-7-e413

27. Ergenekon E. Therapeutic hypothermia in neonatal intensive care unit: Challenges and practical points / E. Ergenekon // *J. Clin. Neonatol.* – 2016. – Vol. 5 (1). – P. 8–17. doi: 10.4103/2249-4847.173271

28. Chiang M. C. Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy / M. C. Chiang, Y. J. Jong, C. H. Lin // *Pediatr. Neonatol.* – 2017. – Vol. 58 (6). – P. 475–483. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.11.001.

12. Namura, S., Zhu, J., Fink, K., Endres, M., Srinivasan, A., Tomaselli, K., Yuan, J. & Moskowitz, M. (1998). Activation and cleavage of caspase-3 in apoptosis induced by experimental cerebral ischemia. *J. Neurosci.*, 18 (10), 3659-3668.

13. Azzopardi, D., Strohm, B., Marlow, N., Brocklehurst, P., Deierl, A., Eddama, O., Goodwin, J., ... Linsell, L., for the TOBY Study Group. (2014). Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *New England Journal of Medicine*, 371 (2), 140-149. doi: 10.1056/NEJMoa1315788.

14. Shankaran, S., Natarajan, G., Chalak, L., Pappas, A., McDonald, S. & Laptook, A. (2016). Hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: NICHD Neonatal Research Network contribution to the field. *Semin. Perinatol.*, 40 (6), 385-390. doi: 10.1053/j.semperi.2016.05.009.

15. Natarajan, G., Pappas, A. & Shankaran, S. (2016). Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *Semin. Perinatol.*, 40 (8), 549-555. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.007.

16. Tsuda, K., Mukai, T., Iwata, S., Shibasaki, J., Tokuhisa, T., Ioroi, T., Sano, H., ... Iwata, O. (2017). Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy: a report from the first 3 years of the Baby Cooling Registry of Japan. *Sci. Rep.*, 7, 39508. doi: 10.1038/srep39508.

17. Shankaran, S., Laptook, A., Pappas, A., McDonald, S., Das, A., Tyson, J., Poindexter, B., ... Higgins, R. (2014). Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 312 (24), 2629-2639. doi: 10.1001/jama.2014.16058.

18. Laptook, A., Shankaran, S., Tyson, J., Munoz, B., Bell, E., Goldberg, R., Parikh, N., ... Higgins, R. (2017). Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 318 (16), 1550-1560. doi: 10.1001/jama.2017.14972.

19. O'Reilly, D., Labrecque, M., O'Melia, M., Bacic, J., Hansen, A. & Soul, J. (2013). Passive cooling during transport of asphyxiated term newborns. *J. Perinatol.*, 33 (6), 435-440. doi: 10.1038/jp.2012.138.

20. Sellam, A., Lode, N., Ayachi, A., Jourdain, G., Dauger, S. & Jones, P. (2017). Passive hypothermia (≥ 35 - $< 36^{\circ}\text{C}$) during transport of newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *PLoS One*, 12 (3), e0170100. doi: 10.1371/journal.pone.0170100.

21. Lemyre, B., Ly, L., Chau, V., Chacko, A., Barrowman, N., Whyte, H. & Miller, S. (2017). Initiation of passive cooling at referring centre is most predictive of achieving early therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns. *Paediatr. Child Health*, 22 (5), 264-268. doi: 10.1093/pch/pxx062.

22. Dix, L., van Bel, F. & Lemmers, P. (2017). Monitoring cerebral oxygenation in neonates: an update. *Front Pediatr.*, 5, 46. doi: 10.3389/fped.2017.00046.

23. Baik, N., Urlesberger, B., Schwabegger, B., Schmörlzer, G., Mileder, L., Avian, A. & Pichler G. (2015). Reference ranges for cerebral tissue oxygen saturation index in term neonates during immediate neonatal transition after birth. *Neonatology*, 108 (4), 283-286. doi: 10.1159/000438450.

24. Sood, B., McLaughlin, K. & Cortez J. (2015). Near-infrared spectroscopy: applications in neonates. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 20 (3), 164-172. doi: 10.1016/j.siny.2015.03.008.

25. Jova, A. (2005). Evaluation of the severity of intraventricular hemorrhages in newborns. Retrieved from: http://www.airspb.ru/persp_31.shtml [Accessed 5 Mar. 2019].

26. Peres, J., Feldman, A. & Alpan, G. (2015). Treating hypoxic ischemic encephalopathy with hypothermia. *NeoReviews*, 16 (7), e413-e419. doi: 10.1542/neo.16-7-e413

27. Ergenekon E. (2016). Therapeutic hypothermia in neonatal intensive care unit: Challenges and practical points. *J. Clin. Neonatol.*, 5 (1), 8-17. doi: 10.4103/2249-4847.173271

28. Chiang, M., Jong, Y. & Lin, C. (2017). Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr. Neonatol.*, 58 (6), 475-483. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.11.001.

Отримано 05.02.19

УДК 616-022.7/.9-06:616.3-085.322-053.2
DOI 10.11603/24116-4944.2019.1.10178

©О. М. Шульгай¹, А. Б. Кабакова², О. М. Мочульська¹, А.-М. А. Шульгай¹

¹ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

²Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня

ЗАСТОСУВАННЯ РОСЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ПАРАЗИТОЗІВ У ДІТЕЙ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ

Мета дослідження – визначити ефективність рослинного препарату у вигляді сиропу в лікуванні паразитозів у дітей різного віку з коморбідною патологією органів травлення.

Матеріали та методи. Обстежено 48 дітей віком від 3 до 14 років з паразитозами, які зверталися за медичною допомогою до гастроентеролога в Тернопільську обласну дитячу клінічну лікарню з приводу патології травної системи.

Результати дослідження та їх обговорення. В обстежених дітей виявлено такі паразитози, як лямбліоз, аскаридоз та ентеробіоз. Серед коморбідної патології в більшості пацієнтів діагностували функціональні розлади гепатобілярної системи – дисфункцію жовчного міхура та дисфункцію сфінктера Одді. З метою дегельмінтизації як антипаразитарний засіб було застосовано рослинний препарат у вигляді сиропу, який містить екстракти п'яти рослин, а саме: насіння гарбуза, полину гіркою, чебрецю звичайного, листя волоського горіха та часнику. В процесі дослідження доведено клінічну ефективність рослинного препарату при паразитозах у дітей різного віку з коморбідною патологією травної системи, а також доцільність і безпечність його використання при даній патології.

Висновок. Рослинний препарат у вигляді сиропу, який містить екстракти п'яти рослин, а саме: насіння гарбуза, полину гіркою, чебрецю звичайного, листя волоського горіха та часнику, є ефективним антипаразитарним засобом при лікуванні паразитозів у дітей різного віку з коморбідною патологією органів травлення.

Ключові слова: паразитози; діти; коморбідна патологія; рослинні препарати.

ПРИМЕНЕНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ПАРАЗИТОЗОВ У ДЕТЕЙ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ТРАВНОЙ СИСТЕМЫ

Цель исследования – определить эффективность растительного препарата в виде сиропа в лечении паразитозов у детей разного возраста с коморбидной патологией органов пищеварения.

Материалы и методы. Обследовано 48 детей в возрасте от 3 до 14 лет с паразитозами, которые обращались за медицинской помощью к гастроэнтерологу в Тернопольскую областную детскую клиническую больницу по поводу патологии пищеварительной системы.

Результаты исследования и их обсуждение. У обследованных детей выявлено такие паразитозы, как лямблиз, аскаридоз и энтеробиоз. Среди коморбидной патологии у большинства пациентов диагностировали функциональные расстройства гепатобилиарной системы – дисфункцию желчного пузыря и дисфункцию сфинктера Одди. С целью дегельминтизации в качестве антипаразитарного средства был применен растительный препарат в виде сиропа, который содержит экстракты пяти растений, а именно: семян тыквы, полыни горькой, чабреца обыкновенного, листьев грецкого ореха и чеснока. В процессе исследования доказана клиническая эффективность растительного препарата при паразитозах у детей разного возраста с коморбидной патологией пищеварительной системы, а также целесообразность и безопасность его использования при данной патологии.

Вывод. Растительный препарат в виде сиропа, который содержит экстракты пяти растений, а именно: семян тыквы, полыни горькой, чабреца обыкновенного, листьев грецкого ореха и чеснока, является эффективным антипаразитарным средством при лечении паразитозов у детей разного возраста с коморбидной патологией органов пищеварения.

Ключевые слова: паразитозы; дети; коморбидная патология; растительные препараты.

APPLICATION OF THE HERBAL MEDICATION IN TREATMENT OF PARASITOSIS IN CHILDREN WITH COMORBID PATHOLOGY OF THE DIGESTIVE SYSTEM

The aim of the study – to determine the effectiveness of the herbal medication in a form of syrup in treatment of parasitosis in children at different age groups with the comorbid pathology of a digestive system.

Materials and Methods. 48 children aged from 3 to 14 years with parasitosis were examined, who applied for medical aid to the gastroenterologist at Ternopil Region Children's Clinical Hospital with the pathology of a digestive system.

Results and Discussion. Giardiasis, ascariasis and enterobiasis were detected in examined children. Among the comorbid pathology of a digestive system in most of patients, the functional disorders of a hepatobiliary system such as gall bladder dysfunction and Oddi's sphincter dysfunction were diagnosed. In order to deworming as an anti-parasitic agent, we used the herbal medication in the form of a syrup containing extracts of five plants, that is: pumpkin seeds, wormwood, common thyme, walnut leaves and garlic. Clinical efficacy of the herbal medication at parasitosis in children of different age groups with the comorbid pathology of a digestive system's has been proven during research, as well as expediency and safety of its use at this pathology.

Conclusion. The herbal medication in a form of a syrup containing extracts of five plants, that is: pumpkin seeds, wormwood, common thyme, walnut leaves and garlic, are effective anti-parasitic agent in treatment of parasitosis in children at different ages with the comorbid pathology of a digestive system.

Key words: parasitosis; children; comorbid pathology; herbal medication.

ВСТУП. Паразитози в дітей – досить актуальна та серйозна проблема, з якою сьогодні стикається більшість лікарів, починаючи з первинної ланки. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, гельмінтози займають 3-тє місце серед інфекційних захворювань [1], загрожуючи здоров'ю дітей. Відомо про паразитування в організмі людини близько 350 видів гельмінтів, які патологічно впливають на стан шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та організм у цілому. В Україні зустрічається приблизно 30 видів паразитів, що мають значну інвазивність і канцерогенність, причому близько 80 % хворих на гельмінтози – це саме дитяче населення [2–4]. Джерел зараження гельмінтами і найпростішими дітей є безліч, а саме: громадський транспорт (сидіння, поруччя), домашні тварини (собаки, коти, гризуни), громадські місця (дитячі садки, школи, поліклініки, туалети, кафе, пісочниці), гроші, засоби спільного навчання та ігор (телефон, комп'ютер), вода з-під крана чи іншого неперевіреного джерела, погано оброблені продукти харчування [5].

Причинами наявності проблеми паразитозів саме в дитячому населенні, крім значної розповсюженості й контагіозності гельмінтозів, є відсутність настороженості та недостатня обізнаність щодо негативних впливів на стан здоров'я дитини, відсутність патогномонічних (тобто притаманних саме даній патології) клінічних ознак. Гельмінти і найпростіші алергізують організм дитини, викликають пригнічення імунного захисту, ураження травної, дихальної систем, системи крові, функціональні порушення в роботі різних внутрішніх органів, появу авітамінозу, анемії та астенизацію за рахунок продуктів своєї життєдіяльності, іноді за досить тривалий період свого перебування в організмі, а також внаслідок постійної реінвазії [6]. Найчастіше з гельмінтозів у дітей діагностують аскаридоз та ентеробіоз, а також ураження організму найпростішими – лямбліями. Дані паразити можуть виникати на фоні цілої низки захворювань ШКТ, іноді маскуючи їх або ускладнюючи перебіг, тому питання лікування та профілактики цієї патології в дітей різного віку є досить дискусійним та при наявності коморбідної патології потребує постійного вдосконалення терапевтичних схем.

Гельмінтози клінічно мають низку як загальних, так і більш специфічних проявів. До загальних проявів належать: підвищення температури, головний біль, збільшення лімфатичних вузлів, які трактують як прояв вірусної інфекції; свербіж шкіри, лущення чи висипання на шкірі, що маскується під atopічний дерматит [7]; біль у м'язах, втомлюваність, зниження працездатності, сонливість вдень та неспокійний сон вночі, які інтерпретують як симптоми інтоксикації [8]. Крім того, діти з паразитогами зазвичай більш хворобливі, частіше звертаються за медичною допомогою з приводу гострих респіраторних захворювань, загострення хронічної патології. Звичайно ж, у лікаря повинен викликати сумнів діагноз atopічного дерматиту, при якому відсутні попередній обтяжений алергологічний анамнез та розбіжності за результатами лабораторних обстежень і проведення алергопроб. До більш специфічних проявів належать: біль чи відчуття дискомфорту в животі, нудота, переважно зранку, періодичне блювання, нестійкі випорожнення, слинотеча (симптом «вогкої» подушки) та бруксизм (скреготіння зубами) уві сні, періанальний свербіж, виражений неприємний запах з рота, зниження або втрата маси тіла [5].

Лікування паразитозів сьогодні включає не лише знищення паразита, але й ліквідацію тих наслідків, які відбулися в дитячому організмі в процесі його життєдіяльності [9]. Тому до схем лікування, крім антигельмінтних засобів, включають також ентеросорбенти, жовчогінні, бактерійні та десенсибілізуючі засоби. Але, на жаль, звичні антигельмінтні засоби мають низку побічних реакцій, не завжди вони є досить ефективними, а також не всі можна призначати дітям різного віку, особливо з коморбідною патологією. Тому на сьогодні досить широко застосовують рослинні засоби дегельмінтизації. Такі фітопрепарати, що мають м'який терапевтичний ефект, використовують саме в тих випадках, коли звичні синтетичні засоби не можуть бути застосовані, а саме при коморбідній патології, або доповнюючи стандартне лікування, при цьому покращуючи його ефективність.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – визначити ефективність рослинного препарату у вигляді сиропу в лікуванні паразитозів у дітей різного віку з коморбідною патологією органів травлення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Було обстежено 48 дітей віком від 3 до 14 років, які зверталися за медичною допомогою до гастроентеролога в Тернопільську обласну дитячу клінічну лікарню з приводу патології травної системи. За статтю серед них був 21 (43,8 %) хлопчик та 27 (56,2 %) дівчаток (рис. 1). Більшість обстежених дітей (68 %) – жителі сільської місцевості (рис. 2). За віком серед усіх обстежених переважали діти від 4 до 8 років (тобто дошкільний та молодший шкільний вік), що становило 72,9 %.

У всіх цих дітей у результаті обстеження виявлено такі паразитози: у 29 (60,4 %) – лямбліоз, у 6 (12,5 %) – ентеробіоз, у 13 (27,1 %) – аскаридоз (рис. 3).

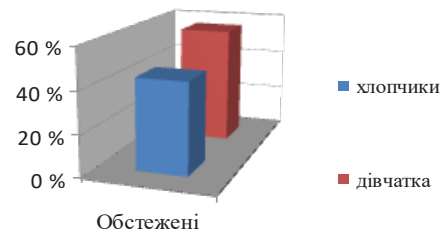


Рис. 1. Розподіл обстежених дітей за статтю.

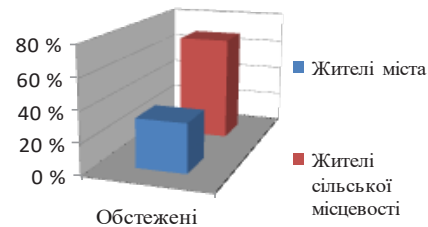


Рис. 2. Розподіл обстежених дітей за місцем проживання.

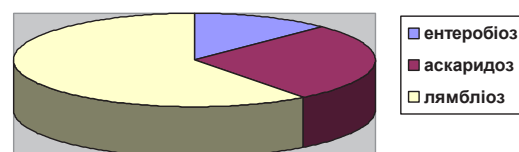


Рис. 3. Розповсюдженість паразитозів у обстежених дітей.

Усі обстежені пацієнти, крім паразитозу, мали коморбідну патологію травної системи, причому в більшості (89,6 %) переважали функціональні захворювання гепатобіліарної системи, або як основна патологія, або як супутня. Це пов'язано, по-перше, із значною розповсюдженістю даної патології саме в дитячому віці, а по-друге, з невчасною діагностикою та невідповідним лікуванням [10]. Саме при функціональних порушеннях травлення з'являється можливість для розмноження та життєдіяльності паразитів. Діагноз встановлювали згідно із клінічною класифікацією захворювань органів травлення відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду та наказу МОЗ України № 59 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення».

Діагноз паразитозу було встановлено при виявленні яєць *Ascaris lumbricoides* (аскаридоз) чи цист *Giardia intestinalis* (лямбліоз) під час гельмінтологічного дослідження фекалій та яєць *Enterobius vermicularis* (ентеробіоз) за допомогою зіскобу. Контроль за проведеною ерадикацією здійснювали через 2 тижні після курсу лікування. Він передбачав 3-разове гельмінтологічне дослідження калу, причому лише у 2 (4,2 %) дітей повторно виявлено яйця гельмінтів, оскільки не було дотримано схеми лікування. Усім дітям проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, під час якого оцінювали розмір, стан паренхіми печінки, ехогенність, наявність кальцинатів, кіст, з метою оцінки моторної функції жовчного міхура та тонуусу сфінктерів біліарного тракту виконували динамічну ультразвукову холецистографію з використанням холекінетичного сніданку, за потреби – ендоскопічне дослідження верхніх і нижніх відділів травного тракту (для виявлення коморбідної патології).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Серед функціональних захворювань гепатобіліарної системи в більшості пацієнтів діагностували дисфункцію жовчного міхура – у 29 (60,4 %) дітей, у решти 19 (39,6 %) – дисфункцію сфінктера Одді. Інша патологія травного тракту розподілилася таким чином: у 2 (4,2 %) осіб діагностовано синдром подразненої товстої кишки, в 11 (22,9 %) – хронічний гастродуоденіт, у 5 (10,4 %) – функціональну диспепсію, в одній дитині (2,1 %) виявлено активну виразку цибулини дванадцятипалої кишки, ще в одній (2,1 %) – хронічний ерозивний бульбіт (табл. 1).

Серед клінічних ознак, які було виявлено в обстежених дітей, незважаючи на вид паразитозу та характер коморбідної патології, переважали такі: біль у животі різної

локалізації і характеру – в 46 (95,8 %) хворих, відрижка (кислим чи повітрям) – у 13 (27,1 %), печія – у 5 (10,4 %), нудота – у 17 (35,4 %), блювання – у 4 (8,3 %), зміни характеру випорожнень (закрепи чи проноси) – у 19 (39,6 %), блідість та сухість шкіри – у 14 (29,2 %), «тіні» під очима – у 16 (33,3 %), періодичний сухий кашель, переважно вранці, – у 7 (14,6 %), зниження апетиту чи перебірливість в їжі – у 29 (60,4 %), неспокійний сон – у 18 (37,5 %), скреготіння зубами – у 8 (16,7 %), висипання на шкірі – у 3 (6,25 %). Лише у 23 (47,9 %) дітей спостерігали зміни в загальному аналізі крові у вигляді помірної еозинофілії та зниження гемоглобіну й еритроцитів, у 5 (10,4 %) пацієнтів із підтвердженим паразитозом еозинофілії в загальному аналізі крові взагалі були відсутні.

З метою дегельмінтизації було застосовано рослинний препарат у вигляді сиропу, який містить екстракти п'яти рослин, а саме: насіння гарбуза, полину гіркою, чебрецю звичайного, листя волоського горіха та часнику. Дані рослини, крім антигельмінтної дії, сприяють виведенню токсичних речовин з організму та покращують роботу травної системи. Насіння гарбуза має прямий антигельмінтний вплив за рахунок вмісту кукурбітину, який паралізує гельмінтів, не даючи можливості рухатися, прикріплюватися до стінок кишки та розмножуватися, а також у результаті покращення моторики сприяє виведенню залишків паразитів із продуктів їх життєдіяльності фізіологічним шляхом. Екстракт полину гіркою за рахунок вмісту активних речовин має жовчогінний ефект, стимулює секрецію шлункового соку та ферментів підшлункової залози, покращує апетит. Антипаразитарний ефект екстракт полину має на гельмінти, особливо круглі (аскариди, гострики) та найпростіші (лямблії). Екстракт часнику, крім прямої антигельмінтної дії, за рахунок вмісту діалілу сульфідів, що має антибактеріальні властивості, пригнічує процеси гниття і бродіння в кишечнику та сприяє нормалізації мікрофлори. Також часник має жовчогінний ефект, за рахунок вмісту аліцину стимулює травлення та підвищує апетит. Екстракт чебрецю звичайного за рахунок активних речовин (ефірні олії) покращує процеси травлення, зменшує бродіння в кишечнику, стимулює апетит та має антипаразитарну дію. Екстракт листя волоського горіха впливає на обмінні процеси у тканинах паразитів, оскільки порушує утилізацію глюкози та знижує кількість глікогену в зрілих особин та їх личинок, він покращує апетит, нормалізує стан мікрофлори кишечника та має протизапальний ефект [1].

Сукупність перелічених властивостей рослин, що входять до складу даного препарату, різноплановість

Таблиця 1. Частота коморбідної патології в обстежених дітей

Патологія травної системи	Кількість дітей	
	абсолютна	%
Дисфункція жовчного міхура за гіпокінетичним типом	20	41,7
Дисфункція жовчного міхура за гіперкінетичним типом	9	18,7
Дисфункція сфінктера Одді за біліарним типом	13	27,1
Дисфункція сфінктера Одді за панкреатичним типом	6	12,5
Хронічний гастродуоденіт	11	22,9
Функціональна диспепсія	5	10,4
Синдром подразненої товстої кишки	2	4,2
Активна виразка цибулини дванадцятипалої кишки	1	2,1
Хронічний ерозивний бульбіт	1	2,1

їх впливу на організм, відсутність токсичної дії на функціонування внутрішніх органів, особливо відсутність гепатотоксичного ефекту дозволили вважати його за собом вибору в дітей із паразитозами та коморбідною патологією травної системи.

Усі пацієнти з виявленим паразитозом (аскаридозом, ентеробіозом чи лямбліозом) на фоні коморбідної патології органів травлення приймали рослинний препарат у вигляді сиропу, що містить екстракти п'яти рослин, 2 курси по 14 днів з 2-тижневою перервою в стаціонарі й амбулаторно. Дозу препарату призначали відповідно до віку: від 3 до 5 років – по 5 мл 2 рази на день за 15 хв до їди, від 5 до 12 років – по 5 мл 3 рази на день за 15 хв до їди, діти, старші 12 років, – по 10 мл 2 рази на день за 15 хв до їди. У перерві між прийманням антипаразитарного сиропу для нормалізації мікробіоценозу кишечника призначали бактерійні препарати. Препарат хворі приймали за згоди батьків та під їх наглядом. При застосуванні даного рослинного препарату не було відмічено погіршення самопочуття пацієнтів, він добре переносився, жодна дитина не відмовилася від його приймання. Незважаючи на мультикомплекс екстрактів рослин, що входять до складу препарату, та різноплановість дій на організм дитини, в пролікованих дітей не було відмічено жодного

побічного ефекту під час чи після приймання сиропу, в тому числі алергічних реакцій.

Критеріями ефективності застосування даного рослинного препарату були позитивна динаміка клінічних симптомів (табл. 2), аналізу периферійної крові, копроскопії, зіскобу на ентеробіоз, повторне проведення ультразвукового дослідження органів та ендоскопії. При контрольних обстеженнях випорожнень та зіскобу на ентеробіоз уже на 14-й день приймання рослинного препарату в жодного пацієнта не було виявлено яєць гельмінтів чи найпростіших.

За результатами лікування було зроблено висновок не лише щодо антипаразитарних властивостей рослинного препарату, а також і стосовно його безпечного використання при наявності коморбідної патології травної системи. Через місяць спостереження при ультразвуковому дослідженні гепатобілярної системи збільшення печінки зберігалось лише у 3 (6,25 %) пацієнтів, змін ехогенності паренхіми печінки чи підшлункової залози, розширення жовчних ходів або потовщення стінок не було виявлено. Негативного впливу даного препарату на перебіг захворювань гастроудоденальної зони і товстої кишки не спостерігали, навіть при наявності деструктивних змін.

Таблиця 2. Динаміка клінічних симптомів ураження травного тракту в дітей (абс, %)

Клінічна ознака	До лікування	На 14-й день лікування	На 28-й день лікування
Біль у животі	46 (95,8)	17 (35,4)	0
Відрижка	13 (27,1)	5 (10,4)	0
Печія	5 (10,4)	1 (2,1)	0
Нудота	17 (35,4)	4 (8,3)	0
Блювання	4 (8,3)	0	0
Зміни характеру випорожнень	19 (39,6)	9 (18,75)	3 (6,25)
Блідість, сухість шкіри	14 (29,2)	7 (14,6)	1 (2,1)
«Тіні» під очима	16 (33,3)	8 (16,7)	1 (2,1)
Сухий кашель	7 (14,6)	1 (2,1)	0
Зниження (вибірковість) апетиту	29 (60,4)	16 (33,3)	2 (4,2)
Неспокійний сон	18 (37,5)	6 (12,5)	0
Скреготіння зубами	8 (16,7)	3 (6,25)	1 (2,1)
Висипання на шкірі	3 (6,25)	1 (2,1)	0

ВИСНОВКИ. Зазначений рослинний препарат у вигляді сиропу, що містить екстракти п'яти рослин, є досить ефективним та безпечним засобом лікування паразитозів у дітей різного віку, що підтверджено результатами клінічного і лабораторного обстеження, в результаті його застосування покращилися самопочуття та якість життя пацієнтів. Багатофункціональна і синергічна дія рослинних компонентів даного препарату дала можливість обмежити додаткове приймання інших лікарських засобів, які зазвичай застосовують у комплексному лікуванні паразитозів у дітей.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Оскільки проблема паразитозів у дітей залишається актуальною, а синтетичні антипаразитарні препарати є досить агресивними, необхідно продовжити вивчення ефективності дії рослинних препаратів при лікуванні цієї патології, особливо за наявності супутньої патології органів травлення.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Практические вопросы диагностики и лечения гельминтозов у детей / О. Г. Шадрин, А. А. Ковальчук, С. В. Дюкарева, В. Н. Фисун // Здоровье ребенка. – 2015. – № 4 (64). – С. 7–10. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.4.64.2015.75238>

2. Печуров Д. В. Глистные инвазии у детей: клиническое значение, диагностика и лечение / Д. В. Печуров, А. А. Тяжева // Здоров'я України. – 2014. – № 3. – С. 49–50.

3. Крамарьов С. О. Гельмінтози у дітей / С. О. Крамарьов, Л. В. Закордонєць // *Здоровье ребенка*. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 79–86.

4. Растительные средства в терапии гельминтозов у детей / О. Г. Шадрин, А. А. Ковальчук, С. И. Герасимюк [и др.] // *Педиатрия. Восточная Европа*. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 198–203.

5. Майданник В. Г. Гельминтози у дітей / В. Г. Майданник, Н. В. Хайтович, Г. Г. Юхименко. – К. : Дорадо-Друк, 2012. – 601 с.

6. Шляхи корекції порушень функціонального стану шлунково-кишкового тракту при гельмінтозах у дітей / О. Г. Шадрін, А. А. Ковальчук, В. Н. Дюкарева [та ін.] //

Здоровье ребенка. – 2016. – № 7 (75). – С. 27–32. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.7.75.2016.86720>

7. Зайков С. В. Гельминтози и аллергические заболевания / С. В. Зайков // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. – 2009. – № 2. – С. 1–12.

8. Ершова И. Б. Неспецифические проявления гельминтозов у детей / И. Б. Ершова // *Здоровье ребенка*. – 2015. – № 8. – С. 45-50.

9. Майданник В. Г. Аскаридоз у дітей / В. Г. Майданник // *Здоров'я України*. – 2012. – № 5. – С. 14–16.

10. Сорокман Т. В. Показники цитокінів у дітей із гепатобіліарною патологією, поєднаною з паразитозами / Т. В. Сорокман, Н. О. Попелюк, Л. В. Швиґар // *Гастроентерологія (Gastroenterology)*. – 2018. – Т. 52, № 1. – С. 26–29. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2308-2097.52.1.2018.130776>

REFERENCE

1. Shadrin, O.G., Kovalchuk, A.A., Dukarev, S.V., & Fisun, V.N. (2015). Prakticheskiye voprosy diagnostiki i lecheniya gelmintozov u detey [Practical issues of diagnosis and treatment of helminths in children]. *Zdorovye rebenka – Health of a Child*, 4 (64), 7-10. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.4.64.2015.75238> [in Russian].

2. Pechkurov, D.V., & Tyazheva, A.A. (2014). Glistnye invazii u detey: klinicheskoye znacheneye, diagnostika i lecheneye [Worm infections in children: clinical significance, diagnosis and treatment]. *Zdorovia Ukrainy – Health of Ukraine*, 3, 49-50 [in Russian].

3. Kramarev, S.O., & Zakordonets, L.V. (2018). Helmintozy u ditei [Helminthiasis in children]. *Zdorovye rebenka – Health of a Child*, 13 (3), 79-86 [in Ukrainian].

4. Shadrin, O.G., Kovalchuk, A.A., Gerasimyuk, S.I., Turkin, Yu.V., & Kodrul, Yu.V. (2018). Rastitelnyye sredstva u detey v terapii gelmintozov u detey [Herbal remedies in the treatment of helminth infections in children]. *Pediatriya. Vostochnaya Yevropa – Pediatrics. Eastern Europe*, 6 (1), 198-203 [in Russian].

5. Maydannik, V.G., Khaytovich, N.V., & Yukhimenko, G.G. (2012). *Gelmintozy u detey [Helminthiasis in children]*. Kiev: Dorado-Druk [in Russian].

6. Shadrin, O.H., Kovalchuk, A.A., Dukareva, V.N., Fisun, V.M., & Basaraba, N.M. (2016). Shliakhy korektsii porushen funktsionalnoho stanu shlunkovo-kyshkovoho traktu pry helmintozakh u ditei [Ways of correction of the functional disorders of gastrointestinal tract in children with helminthiasis]. *Zdorovye rebenka – Health of a Child*, 7 (75), 27-32. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.7.75.2016.86720> [in Ukrainian].

7. Zaikov, S.V. (2009). Gelmintozy i allergicheskiye zabo-levaniya [Helminthiasis and allergic diseases]. *Klinichna immunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia – Clinical Immunology. Allergology. Infectology*, 2, 1-12 [in Russian].

8. Ershova, I.B. (2015). Nespetsificheskiye proyavleneye gelmintozov u detey [Non-specific manifestations of helminthiasis in children]. *Zdorovye rebenka – Health of a Child*, 8, 45-50 [in Russian].

9. Maidannik, V.G. (2012). Askaridoz u detey [Ascariidosis in children]. *Zdorovia Ukrainy – Health of Ukraine*, 5, 14-16 [in Russian].

10. Sorokman, T.V., Popeliuk, N.O., & Shvyhar, L.V. (2018). Pokaznyky tsytokiniv u ditei iz hepatobiliarnoiu patolohiieiu, poiednanoi z parazytozamy [Indicators of cytokines in children with hepatobiliary pathology combined with parasitosis]. *Hastroenterolohiia – Gastroenterology*, 1 (52), 26-29 doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2308-2097.52.1.2018.130776> [in Ukrainian].

Отримано 19.02.19

©Т. П. Андрійчук, А. Я. Сенчук, Д. А. Мартинова
ПВНЗ «Київський медичний університет»

ДІАГНОСТИКА ТА КОРЕКЦІЯ МАГНІЄВОГО ДЕФІЦИТУ У ВАГІТНИХ ІЗ ОБТЯЖЕНИМ ГІНЕКОЛОГІЧНИМ АНАМНЕЗОМ

Мета дослідження – виокремлення пацієнток із клінічними ознаками дефіциту магнію серед вагітних із групи ризику розвитку преєклампсії і вивчення ефективності застосування в них препаратів магнію для профілактики преєклампсії.

Матеріали та методи. Нами здійснені обстеження і комплексна пероральна магнієва профілактика пізнього гестозу у 100 вагітних (I група) із групи ризику виникнення цього ускладнення вагітності. Результати порівнювали із даними спостереження за 50-ма вагітними (II група) з групи ризику виникнення преєклампсії, яким до профілактичного комплексу пероральні препарати магнію не додавали. Контрольну групу (КГ) склали 50 здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Наявність дефіциту магнію визначали за результатами вивчення даних опитування, зафіксованих у розробленій нами анкеті для дослідження дефіциту магнію у вагітних. Магнієву монопрофілактику преєклампсії здійснювали такими препаратами:

1. Магнію оксид легкий 342 мг і магнію карбонат легкий 670 мг, що відповідає 365 мг іонів Mg^{++} – по 1 шипучій таблетці на добу переривчастими курсами – у 10–12; 22–26; 30–32 тижні вагітності.

2. Мікрогранульований порошок магнію оксид, 535 мг, що відповідає 300 мг магнію і магнію оксиду легкого 403,0–435,2 мг, що відповідає іонам магнію 243 мг. Препарати призначали з 10 тижнів протягом усієї вагітності по 1 таблетці 1 раз на добу.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати профілактичного застосування пероральних препаратів магнію показали високу ефективність, нешкідливість і гарну переносимість запропонованої терапії порівняно із загальноприйнятими підходами (протокол МОЗ). У групі вагітних, які використовували препарати магнію (I група), значно меншою була частота загрози переривання вагітності та плацентарної дисфункції. Ефективність профілактики преєклампсії становила 96,0 % у I групі і тільки 68,0 % у групі пацієнток, яким профілактика преєклампсії здійснювалась за протоколом (II група).

Висновки. Визначено, що пацієнтки із групи ризику розвитку преєклампсії потребують призначення препаратів магнію, корекції способу життя та харчування. Профілактичний прийом препаратів магнію пацієнтками з групи ризику розвитку преєклампсії є високоефективним, нешкідливим і гарно переноситься. Ефективність профілактики преєклампсії становить 96,0 %.

Ключові слова: магній; профілактика; лікування; преєклампсія; ускладнення.

ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ МАГНИЕВОГО ДЕФИЦИТА У БЕРЕМЕННЫХ С ОТЯГОЩЕННЫМ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ

Цель исследования – выделение пациенток с клиническими признаками дефицита магния среди беременных из группы риска развития преэклампсии и изучение эффективности применения у них препаратов магния для профилактики преэклампсии.

Материалы и методы. Нами осуществлено обследование и комплексную пероральную магниевую профилактику позднего гестоза у 100 беременных (I группа) из группы риска возникновения данного осложнения беременности. Результаты сравнивали с данными наблюдения за 50-ю беременными (II группа) из группы риска возникновения преэклампсии, которым к профилактическому комплексу пероральные препараты магния не добавляли. Контрольную группу (КГ) составили 50 здоровых женщин с физиологическим течением беременности. Наличие дефицита магния определяли по результатам изучения данных опроса, зафиксированных в разработанной нами анкете для исследования дефицита магния у беременных. Магниевую монопрофилактику преэклампсии осуществляли такими препаратами:

1. Магния оксид легкий 342 мг и магния карбонат легкий 670 мг, что соответствует 365 мг ионов Mg^{++} – по 1 шипучей таблетке в сутки прерывистыми курсами – в 10–12; 22–26; 30–32 недели беременности.

2. Микрогранулированный порошок магния оксид, 535 мг, что соответствует 300 мг магния и магния оксида легкого 403,0–435,2 мг, что соответствует ионам магния 243 мг. Препараты назначали с 10 недель в течение всей беременности по 1 таблетке 1 раз в сутки.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты профилактического применения пероральных препаратов магния показали высокую эффективность, безвредность и хорошую переносимость предложенной терапии по сравнению с общепринятыми подходами (протокол МОЗ). В группе беременных, которые принимали препараты магния (I группа), значительно меньшей была частота угрозы прерывания беременности и плацентарной дисфункции. Эффективность профилактики преэклампсии составляла 96,0 % в I группе и только 68,0 % в группе пациенток, которым профилактика преэклампсии осуществлялась по протоколу (II группа).

Выводы. Выявлено, что пациентки из группы риска развития преэклампсии нуждаются в назначении препаратов магния, коррекции образа жизни и питания. Профилактический прием препаратов магния пациентками из группы риска развития преэклампсии является высокоэффективным, безвредным и хорошо переносится. Эффективность профилактики преэклампсии составляет 96,0 %.

Ключевые слова: магний; профилактика; лечение; преэклампсия; осложнения.

DIAGNOSTICS AND CORRECTION OF MAGNESIUM DEFICIENCY IN PREGNANT WOMEN WITH BURDENED GYNECOLOGICAL ANAMNESIS

The aim of the study – to find patients with clinical signs of magnesium deficiency among pregnant women at risk of developing preeclampsia and study the effectiveness of magnesium preparations use for the prevention of preeclampsia.

Materials and Methods. The examination and complex oral prophylaxis of late gestosis in 100 pregnant women (group I) from the risk group of this complication of pregnancy were provided. The results were compared with the data from the observation of 50 pregnant women (group II) from the risk group of preeclampsia, in whom we did not add magnesium to the prophylaxis complex. The control group (CG) was 50 healthy women with a physiological duration of pregnancy. The presence of magnesium deficiency was determined by the results of the study of survey data recorded in the questionnaire developed by us to study the deficiency of magnesium in pregnant women. Magnesium monoprophyllaxis of preeclampsia was carried out with the following drugs:

1. Magnesium oxide, light 342 mg and magnesium carbonate light 670 mg, which corresponds to 365 mg of ions Mg ++ – 1 tablet per day with intermittent courses – 10–12; 22–26; 30–32 weeks of pregnancy.

2. Microgranular magnesium oxide powder, 535 mg, corresponding to 300 mg of magnesium and magnesium oxide light 403.0–435.2 mg, which corresponds to 243 mg of magnesium ions. Drugs were prescribed from 10 weeks throughout the pregnancy of 1 tablet once a day.

Results and Discussion. The results of the prophylactic use of oral magnesium preparations showed high efficacy, harmlessness and good tolerability of the proposed therapy, compared with generally accepted approaches (Ministry of Health protocol). In the group of pregnant women who used magnesium preparations (group I), the frequency of the threatened abortion and placental dysfunction was much lower. The effectiveness of the pre-eclampsia prevention was 96.0 % in the group I and only 68.0 % in the group of patients that prevented preeclampsia from the protocol (group II).

Conclusions. It is determined that patients from the risk group of preeclampsia require the administration of magnesium preparations, lifestyle and nutrition corrections. Preventive administration of magnesium preparations in patients at risk of developing preeclampsia is highly effective, harmless and well tolerated. The effectiveness of pre-eclampsia prevention is 96.0 %.

Key words: magnesium; prophylaxis; treatment; preeclampsia; complication.

ВСТУП. Преєклампсія належить до найзагрозливіших ускладнень вагітності, частота якої не має тенденції до зниження (від 1,5 до 23,3 % усіх вагітностей) і яка визначає показники материнської та дитячої патології і смертності [1, 2].

Враховуючи складність патогенетичних механізмів розвитку преєклампсії, труднощі у проведенні профілактики та терапії, неефективність лікування середньої та тяжкої форм преєклампсії, актуальною є розробка профілактичних заходів. Ефективним шляхом профілактики преєклампсії є своєчасне виявлення вагітних із факторами ризику та субклінічними формами преєклампсії, наступна їхня адекватна корекція дасть змогу запобігти розвитку преєклампсії і в такий спосіб запобігти тяжким материнським та перинатальним ускладненням [3–5].

Провідне місце в етіопатогенезі преєклампсії належить дефіциту магнію. Під час вагітності спостерігається значне підвищення потреби в магнії (на 20–30 %), лабораторно підтверджений нормальний рівень магнію в сироватці крові вагітних не виключає наявності внутрішньоклітинного дефіциту і в 2/3 випадків супроводжується клінічними проявами дефіциту магнію. Недостатність магнію призводить до збільшення концентрації альдостерону, затримки рідини в організмі, набряків. Виникає відносна гіперестрогенемія, яка призводить до гіперпродукції печінкою ангіотензину, який підвищує рівень альдостерону в крові та підвищує артеріальний тиск.

Патогенетичним підґрунтям можливості й необхідності застосування препаратів магнію для корекції його дефіциту, а також для профілактики преєклампсії є біорегуляторні механізми дії цього елемента в організмі людини. Механізм дії магнію можна пояснити його зв'язуванням із такими молекулами, як нуклеотиди (АТФ, ДНК, РНК), протеїни (ферменти), і з низькомолекулярними сполуками (органічні кислоти). Багато з цих молекул виконує функцію стимуляторів у процесах обміну речовин, і їхні регуляторні властивості активуються лише у разі поєднання з магні-

єм. У рамках біохімічних процесів даний мікроелемент необхідний для енергообміну, як антагоніст кальцію, для стабілізації молекул і регуляції обміну речовин.

Ефектами дії магнію є нормалізація синтезу білка та оксиду азоту, зниження тонуусу матки, вазодилатація, покращення кровоплину в судинах плаценти, зниження агрегації тромбоцитів (підвищення активності простагландинів і зниження активності тромбоксанів А₂). Усе це сприяє запобіганню розвитку дисфункції ендотелію та її наслідків (гіперкоагуляція, гестоз та плацентарна дисфункція), адекватною функціонуванню ЦНС та периферичної нервової системи, а також нормалізації судинного тонуусу, підвищенню стійкості тканин плода до гіпоксії, знижує частоту синдрому затримки розвитку плода. Відомо, що на тлі магнієвої терапії знижується ризик крововиливів у тканину головного мозку в дитини шляхом реалізації механізму енергетичної підтримки клітин ЦНС, знижується частота синдрому раптової смерті новонароджених, підвищується стійкість тканин плода до гіпоксії, у тому числі після пологів [6–8].

С. Bullarbo et al. (2013) [9] довели, що за рахунок ефекту м'язової релаксації магній запобігає судомам і як антагоніст кальцію магній знижує підвищений і нормалізує АТ під час вагітності.

Діагностичні тести для виявлення магнієвого дефіциту не показові, оскільки цей елемент міститься переважно в клітинах (у сироватці крові лише 0,3 % від усіх запасів) і нормальний рівень магнію у плазмі крові не виключає наявності внутрішньоклітинного дефіциту. Тому слід більшу увагу приділяти клінічним ознакам дефіциту цього елемента. Основними ознаками дефіциту магнію в організмі матері є стан підвищеної нервово-психічної збудливості: дратівливість, схильність до стресів, прояви тривожності, депресивності, безсоння, астенія. Про дефіцит магнію свідчать також ознаки підвищеної м'язової збудливості: біль у попереку, м'язові судоми, підвищення тонуусу матки, іноді аж до викидня, біль під час сечовипускання.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – виокремлення пацієнок із клінічними ознаками дефіциту магнію серед вагітних із групи ризику розвитку прееклампсії і вивчення ефективності застосування в них препаратів магнію для профілактики прееклампсії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Нами здійснені обстеження і комплексна пероральна магнієва профілактика пізнього гестозу в 100 вагітних (I група) із групи ризику виникнення цього ускладнення вагітності. Визначення факторів ризику і базова профілактика проводилися згідно з протоколом «Гіпертензивні розлади під час вагітності», наказ № 676 МОЗ України [10]. Результати порівнювали із даними спостереження за 50-ма вагітними (II група) з групи ризику виникнення прееклампсії, яким до профілактичного комплексу пероральні препарати магнію не додавали. Контрольну групу (КГ) склали 50 здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

Наявність дефіциту магнію визначали за результатами вивчення даних опитування, зафіксованих у розробленій нами анкеті для дослідження дефіциту магнію у вагітних. Анкета містила дані про наявність у пацієнтки ознак соматичної патології, патології нервової системи, обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу, особливостей харчування, способу життя і загального самопочуття, ускладненого перебігу даної вагітності тощо. Анкету розроблено з використанням матеріалів анкет, запропонованих О. А. Громовою та О. А. Лімановою (РСЦ Інституту мікроелементів ЮНЕСКО, 2014).

Результати тесту оцінювали в балах: ознака відсутня – 0 балів; з'являється періодично, легкий перебіг – 1 бал; присутня постійно, тяжкий перебіг – 2 бали. Відповідно до отриманих результатів пацієнок розподілили на групи: 31–132 бали – значний дефіцит магнію, що потребує екстреної магнезіотерапії, корекції способу життя та харчування; 11–30 балів – помірний дефіцит, що потребує призначення препаратів магнію, корекції способу життя та харчування; 5–10 балів – межовий дефіцит магнію, потребує корекції дієти та способу життя.

Магнієву монопрофілактику прееклампсії здійснювали такими препаратами:

1. Магнію оксид легкий 342 мг і магнію карбонат легкий 670 мг, що відповідає 365 мг іонів Mg^{++} – по 1 шипучій таблетці на добу переривчастими курсами – у 10–12; 22–26; 30–32 тижні вагітності.

2. Мікрогранульований порошок магнію оксид, 535 мг, що відповідає 300 мг магнію і магнію оксиду легкого 403,0–435,2 мг, що відповідає іонам магнію 243 мг. Препарати призначали з 10 тижнів протягом усієї вагітності по 1 таблетці 1 раз на добу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

За результатами тестування зі 100 обстежених пацієнок із групи ризику розвитку прееклампсії 76 (76,0 %) були зараховані до групи значного дефіциту магнію, що потребує екстреної магнезіотерапії, корекції способу життя та харчування (від 31 до 132 балів), а 24 вагітні потрапили в групу з помірним дефіцитом, що потребує призначення препаратів магнію, корекції способу життя та харчування (11–30 балів).

Результати профілактичного застосування пероральних препаратів магнію показали високу ефективність, нешкідливість і гарну переносимість запропонованої терапії порівняно із загальноприйнятими підходами (протокол МОЗ).

Отримані нами результати наведені в таблиці 1. Аналіз наведених даних доводить, що в групі вагітних, які використовували препарати магнію (I група), значно меншою була частота загрози переривання вагітності та плацентарної дисфункції. Ефективність профілактики прееклампсії становила 96,0 % у I групі і тільки 68,0 % у групі пацієнок, яким профілактика прееклампсії здійснювалась за протоколом (II група). Відсотки ускладнень у пологах та частота кесаревого розтину були в 2 рази вищими в групі жінок, які не отримували препарати магнію для профілактики та лікування прееклампсії (табл. 1).

Результати спостереження за новонародженими пацієнток обох груп показали, що новонароджені у породіль, які отримували препарати магнію з метою профілактики прееклампсії, мали вищу оцінку за шкалою Апгар. Так, на 5-й хвилині оцінку в 7 балів і нижче мали 22,0 % дітей від матерів з групи, яка отримувала лікування за протоколом.

У групі пацієнок, які з метою профілактики прееклампсії приймали препарати магнію, цей показник склав 9,0 %, що в 2,5 рази менше порівняно з групою пацієнок, яким не вводили до профілактичних засобів препаратів магнію. Захворюваність новонароджених і перинатальні ураження нервової системи також були значно вищими в групі пацієнок без магнієвої профілактики прееклампсії (табл. 2).

ВИСНОВКИ. Отже, отримані нами результати застосування пероральних препаратів магнію для профілактики прееклампсії дозволяють дійти таких висновків:

1. Дефіцит магнію виявлено у 100,0 % пацієнок із групи ризику розвитку прееклампсії. Значний дефіцит встановлено у 76 (76,0 %) пацієнок і помірний – у 24,0 % жінок. Тобто пацієнтки із групи ризику розвитку прееклампсії потребують екстреної магнезіотерапії (31–132 бали), призначення препаратів магнію, корекції способу життя та харчування (11–30 балів).

Таблиця 1. Частота ускладнень вагітності та пологів ($P \pm m$)

Групи пацієнок	Загроза переривання вагітності	Дисфункція плаценти	Прееклампсія	Ускладнені пологи	Кесарів розтин
КГ (n=50)	12,0±4,6*	6,0±3,4*	–	8,0±3,8*	8,0±3,8*
I група (n=100)	17,0±3,8 ^Δ	11,0±3,1 ^Δ	4,0±2,0 ^Δ	12,0±3,2 ^Δ	15,0±3,6 ^Δ
II група (n=50)	44,0±7,0**	32,0±6,7**	32,0±6,7	30,0±6,5**	32,0±6,7**

Примітка. * – $p < 0,05$ між показниками у КГ та I групі; ** – $p < 0,05$ між показниками у КГ та II групі; Δ – $p < 0,05$ між першою і другою групами.

Таблиця 2. Стан новонароджених у досліджених пацієнток (P±m)

Новонароджені з груп	Оцінка за Апгар 7 балів і менше	Захворюваність	Ураження НС
КГ (n=50)	2,0±2,0	2,0±2,0	–
I група (n=100)	9,0±2,9*	13,0±3,4*	7,0±2,6
II група (n=50)	22,0±5,9**	20,0±5,7**	18,0±5,4

Примітка. * – $p < 0,05$ між показниками у КГ та I групі; ** – $p < 0,05$ між показниками у КГ та II групі; Δ – $p < 0,05$ між першою і другою групами.

2. Профілактичний прийом препаратів магнію пацієнтками з групи ризику розвитку преєклампсії є високоефективним, нешкідливим і гарно переноситься. Ефективність профілактики преєклампсії становить 96,0 %.

3. До позитивних ефектів профілактичного прийому препаратів магнію слід зарахувати значне зменшення частоти ускладнень вагітності і пологів, зниження частоти кесаревого розтину.

4. Перинатальні наслідки більш сприятливі для новонароджених, матері яких отримували профілактику преєклампсії препаратами магнію.

5. Вважаємо за доцільне використання препаратів магнію як базових препаратів у комплексі із засобами, що поліпшують мікроциркуляцію (аспирин, курантил, тівортін

та ін.), що забезпечує посилення ефективності перелічених препаратів у профілактиці преєклампсії.

6. Позитивні ефекти від застосування препаратів магнію пов'язані не лише зі спазмолітичними властивостями, а також із сприятливим впливом на психоемоційний стан жінки, що послаблює негативні наслідки стресових ситуацій.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Вважаємо за доцільне подальше вивчення концентрацій магнію у пацієнток з різними видами акушерських ускладнень та соматичної патології. Результати досліджень дозволять обґрунтувати необхідність застосування препаратів магнію для профілактики та лікування акушерських патологій.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гестозы. Руководство для врачей / Б. М. Венцовский, В. Н. Запорожан, А. Я. Сенчук, Б. Г. Скачко. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – 312 с.

2. Современный взгляд на проблему гестоза / П. Н. Веропотвелян, Н. П. Веропотвелян, Е. П. Смородская, А. Т. Лазаренко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 6 (46). – С. 43–52.

3. Магній. Біологічна роль і застосування в акушерстві та гінекології : навч. посіб. / за ред. проф. А. Я. Сенчука. – К. : Видавництво «Фенікс», 2018. – 104 с.

4. Ефективність препарату Біолектра Магнезіум Дірект при лікувально-профілактичних заходах у вагітних з преєклампсією / Г. І. Резніченко, Ю. М. Бессарабов, В. Ю. Потебня, К. І. Коваленко // Здоровье женщины. – 2015. – № 6 (102). – С. 12–16.

5. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский. – М. : Изд-во журнала Status Presens, 2011. – 688 с.

6. Asemi S. Magnesium supplementation affects metabolic status and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / S. Asemi // Am. J. Clin. Nutr. – 2015. – Vol. 102 (1). – P. 222–229.

7. Grober U. Magnesium in prevention and therapy / U. Grober, J. Schmidt, K. Kisters // Nutrients. – 2015. – Vol. 7 (9). – P. 8199–226.

8. Shechter M. Comparison of magnesium status using X-ray dispersion analysis following magnesium oxid and magnesium citrate treatment of healthy subjects / M. Shechter, T. Saad, A. Shechter // Magnes. Res. – 2012. – Vol. 25 (1). – P. 28–39.

9. Bullarbo C. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial / C. Bullarbo // Arch. Gynecol. Obstet. – 2013. – Vol. 288 (6). – P. 1269–1274.

10. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : наказ МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676.

REFERENCES

1. Ventskovskiy, B.M., Zaporozhan, V.N., Senchuk, A.Ya., & Skachko, B.G. (2005). *Gestozy. Rukovodstvo dlya vrachey* [Gestosis. A guide for doctors]. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo [in Russian].

2. Veropotvelyan, P.N., Veropotvelyan, Ye.P., Smorodskaya, A.T., & Lazarenko, N.P. (2011). *Sovremennyy vzglyad na problemu gestoza* [Modern view on the problem of preeclampsia]. *Meditsinskiye aspekty zdorovya zhenshchiny – Medical Aspects of Woman's Health*, 6 (46), 43-52 [in Russian].

3. Senchuk, A.Ya. (Ed.). (2018). *Mahnii. Biologichna rol i zastosuvannia v akusherstvi ta hinekologii: navchalnyi posibnyk* [Biological role and application in obstetrics and gynecology: textbook]. Kyiv: Vydavnytstvo "Fenix" [in Ukrainian].

4. Reznichenko, H.I., Bessarabov, Yu.M., Potebnia, V.Yu., & Kovalenko, K.I. (2015). *Efektivnist preparatu Biolektra Mahnezium Direkt pry likuvalno-profilaktychnykh zakhodakh u vahitnykh z preeklampsiiu* [Efficiency of Biolectra Magnesium Direct drug in treatment and prophylactic measures in pregnant women with preeclampsia]. *Zdorovye zhenshchiny – Health of a Woman*, 6 (102), 12-16 [in Russian].

5. Radzinskiy, V.Ye. (2011). *Akusherskaya agressiya* [Obstetric aggression]. Moscow: Izd-vo zhurnala Status Presens [in Russian].

6. Asemi, Z., Karamali, M., Jamilian, M., Foroozanfard, F., Bahmani, F., Heidarzadeh, Z., ... & Esmailzadeh, A. (2015). Magnesium supplementation affects metabolic status and

pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 102 (1), 222-229.

7. Grober, U., Schmidt, J., & Kisters, K. (2015). Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*, 7 (9), 8199-8226.

8. Shechter, M., Saad, T., Shechter, A., Koren-Morag, N., Silver, B.B., & Matetzky, S. (2012). Comparison of magnesium status using X-ray dispersion analysis following magnesium oxid and magnesium citrate treatment of healthy subjects. *Magnesium Res.*, 25 (1), 28-39.

9. Bullarbo, C. (2013). Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 288 (6), 1269-1274.

10. *Nakaz MOZ Ukrainy vid 31. 12. 2004 r. № 676 "Pro zatverdzenia klinichnykh protokoliv z akusherskoi ta hinekologichnoi dopomohy" [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated December 31, 2004 No. 676 "On Approval of Clinical Protocols on Obstetric and Gynecological Aid"]*. [in Ukrainian].

Отримано 07.02.19

УДК 618.2:618.1-089:616.14
DOI 10.11603/24116-4944.2019.1.10179

© В. М. Антонюк-Кисіль¹, І. Я. Дзюбановський², В. М. Єнікеєва¹, С. І. Лічнер¹,
В. М. Липний¹, І. В. Жулкевич²

¹Комунальний заклад «Обласний перинатальний центр» Рівненської обласної ради
²ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

ПЛАНОВЕ ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО СИМПТОМНОГО ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ВЕН У ВАГІТНИХ

Мета дослідження – оцінити безпечність для плода, клінічну ефективність для вагітної планового хірургічного лікування первинного симптомного хронічного захворювання вен.

Матеріали та методи. Прооперовано 457 вагітних з первинним симптомним хронічним захворюванням вен (ПСХЗВ) C2s-C4s, Ep, As, p, Pr (basis CEAP, 2002). Усім оперованим вагітним виконано дуплексне сканування вен з картографуванням патологічних зон (рефлюкси, варикозні конгломерати), оцінку серцебиття плода і тону мати у вагітної шляхом кардіотокографії як до, так і після операції за критеріями ВООЗ від 1985 р. Проведено порівняльну оцінку перебігу вагітності залежно від методу лікування ПСХЗВ.

Результати дослідження та їх обговорення. Оперативні втручання виконував тільки при згоді вагітних в умовах акушерського стаціонару судинний хірург «монотехнолог», за відсутності протипоказань до оперативного втручання з боку вагітної та плода без медикаментозної премедикації, замінивши її «словесною», під місцевим знеболюванням з використанням хірургічних методик: при низхідному розвитку ПСХЗВ у басейні сафенових вен – типу CHIVA, при висхідному – поєднання методик CHIVA й ASVAL, в басейні несафенових вен – перев'язування варикозно розширених вен пахових каналів, що поширюються на зовнішні статеві органи та/або нижні кінцівки, накладанням лігатур шляхом обшивання в ділянці зовнішнього пахового кільця. У 100 % вагітних під час оперативного втручання, в післяопераційний період порушень соматичного статусу, тону мати у вагітних, серцебиття плода (дані кардіотокографії) не зафіксовано. За суб'єктивною оцінкою вагітних, порушень кількості та якості рухів плода не відмічено. У 98 % випадків вони відзначили позитивний клінічний результат хірургічного втручання.

Висновки. Показаннями до виконання планового оперативного втручання є: відсутність позитивного результату від консервативної терапії ПСХЗВ нижніх кінцівок, промежини, зовнішніх статевих органів та пахового каналу; наявність косметичних дефіцитів у ділянці зовнішніх статевих органів та на відкритих частинах нижніх кінцівок (на прохання вагітних); запобігання акушерським кровотечам при варикозному розширенні вен зовнішніх статевих органів і промежини шляхом підготовки пологового шляху до безпечного проведення пологів природним шляхом; активна профілактика тромбофлебітичних і тромбоемболічних ускладнень під час вагітності та в післяпологовий період. Оперативне втручання, виконане в плановому порядку з приводу ПСХЗВ у басейні сафенових і/або несафенових вен, є на 100 % безпечним для вагітних та плода з позитивним клінічним результатом у 98 % оперованих у післяопераційний період.

Ключові слова: первинне симптомне хронічне захворювання вен; планове хірургічне лікування первинного симптомного хронічного захворювання вен під час вагітності; безпечність оперативного втручання під час вагітності; кардіотокографія.

ПЛАНОВОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО СИМПТОМНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕН У БЕРЕМЕННЫХ

Цель исследования – оценить безопасность для плода, клиническую эффективность для беременной планового хирургического лечения первичного симптомного хронического заболевания вен.

Материалы и методы. Прооперировано 457 беременных с первичным симптомным хроническим заболеванием вен (ПСХЗВ) C2s-C4s, Ep, As, p, Pr (basis CEAP, 2002). Всем оперированным беременным выполнено дуплексное сканирование вен с картографированием патологических зон (рефлюксы, варикозные конгломераты), оценку сердцебиения плода и тону матки у беременной путем кардиотокографии как до, так и после операции по критериям ВОЗ от 1985 г. Проведена сравнительная оценка течения беременности в зависимости от метода лечения ПСХЗВ.

Результаты исследования и их обсуждение. Оперативные вмешательства выполнял только при согласии беременных в условиях акушерского стационара сосудистый хирург «монотехнолог», при отсутствии противопоказаний к оперативному вмешательству со стороны беременной и плода без медикаментозной премедикации, заменив ее «словесной», под местным обезболиванием с использованием хирургических методик: при нисходящем развитии ПСХЗВ в бассейне сафеновых вен – типа CHIVA, при восходящем – сочетание методик CHIVA и ASVAL, в бассейне несафеновых вен – перевязка варикозно расширенных вен паховых каналов, которые распространяются на внешние половые органы и/или нижние конечности, наложением лигатур путем обшивки в области наружного пахового кольца. В 100 % беременных во время оперативного вмешательства, в послеоперационном периоде нарушений соматического статуса, тону матки у беременных, сердцебиения плода (данные кардиотокографии) не зафиксировано. По субъективной оценке беременных, нарушений количества и качества движений плода не отмечено. В 98 % случаев они отметили положительный клинический результат хирургического вмешательства.

Выводы. Показаниями к плановому оперативному вмешательству являются: отсутствие положительного результата от консервативной терапии ПСХЗВ нижних конечностей, промежности, наружных половых органов и пахового канала; наличие косметических дефицитов в области наружных половых органов и на открытых частях нижних конечностей (по

просьбе беременных); предотвращение акушерских кровотечений при варикозном расширении вен наружных половых органов и промежности путем подготовки родильного пути к безопасному проведению родов естественным путем; активная профилактика тромбофлебитических, тромбоэмболических осложнений во время беременности и в послеродовом периоде. Оперативное вмешательство, выполненное в плановом порядке по поводу ПСХЗВ в бассейне сафеновых и/или несафеновых вен, на 100 % безопасно для беременных и плода с положительным клиническим результатом в 98 % оперированных в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: первичное симптомное хроническое заболевание вен; плановое хирургическое лечение первичного симптомного хронического заболевания вен во время беременности; безопасность оперативного вмешательства во время беременности; кардиотокография.

PLANNED SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY SYMPTOMATIC CHRONIC VEIN DISEASE IN PREGNANT WOMEN

The aim of the study – to evaluate fetal safety, clinical efficacy for pregnant, planned surgical treatment of primary symptomatic chronic vein disease (PSCVD).

Materials and Methods. 457 pregnant women with PSCVD C2_s-C4_s,Ep,Asp,p.Pr(basis CEAP, 2002) were operated. All pregnant with surgery underwent duplex vein scanning with mapping of pathological areas (refluxes, varicose conglomerates), evaluation of fetal heart rate and uterine tone in pregnant by cardiotocography (CTG), both before and after surgery, according to the World Health Organization's criteria of 1985. The comparative evaluation of pregnancy course depending on the treatment method of PSCVD was made.

Results and Discussion. The surgical interventions were performed only with the consent of pregnant women in conditions of obstetric hospital by a vascular surgeon "monotechnologist", in the absence of any contraindications for surgical intervention, from the side of the pregnant woman and the fetus without medication premedication, replacing it by "verbal" with local anesthesia using surgical techniques: CHIVA type with descending development of PSCVD in the basin of saphenous veins, with ascending – combination of CHIVA and ASVAL techniques, in the basin of the non-saphenous veins – cirsdosis of the inguinal canals, extending to external genital organs and/or lower extremities by application of seton sutures in the area of the external inguinal ring. In 100 % of pregnant women during surgery, in the postoperative period there were no violations of the somatic status, uterine tone in pregnant women, fetal heartbeat (CTG data) recorded. According to the subjective evaluation by pregnant there were no disorders of the quantity and quality of fetal movements marked, and they also noted in 98 % of cases the positive clinical outcome of surgical intervention.

Conclusions. Indications for planned operative intervention: absence of positive result from conservative therapy of PSCVD of lower extremities, perineum, external genital organs and inguinal canal; the presence of cosmetic deficiencies in the area of the external genital organs and on the open parts of the lower extremities at the request of pregnant women; prevention of obstetric bleeding with varicose veins of the external genital organs and the perineum by preparing the delivery pathway for safe delivery by a natural way; active prophylaxis of thrombophlebitis, thromboembolic complications during pregnancy and in the postpartum period; surgical interventions performed in a planned manner with PSCVD in the basin of saphenous and/or non-saphenous veins are 100 % safe for pregnant women and fetus, with a positive clinical outcome of 98 % of operated in the postoperative period.

Key words: primary symptomatic chronic vein disease; surgical treatment of primary symptomatic chronic vein disease during pregnancy; safety of surgical intervention during pregnancy; cardiotocography.

ВСТУП. Гестаційний дебют хронічного захворювання вен (ХЗВ за класифікацією CEAP, 2002 р.) нижніх кінцівок, промежини, зовнішніх статевих органів спостерігають у 32–80 % вагітних, найчастіше в жінок, які часто вагітніють, з короткими інтервалами між вагітностями. Дана патологія становить 5,6 % з усієї екстрагенітальної патології під час вагітності [1–6].

На думку В. І. Медведя, це «беременність-асоційована патологія», яка маніфестується ураженням екстрагенітальних органів та систем, що потребує додатково компетенції спеціаліста – неакушера-гінеколога [7].

Однією з причин виникнення і прогресування ХЗВ під час вагітності є послаблювальний ефект прогестерону на гладкі м'язи, що сприяє розширенню вен таза та нижніх кінцівок через механізм варикозної трансформації вен, особливо на фоні уродженого або індукованого дефекту в будові венозної стінки, клапанного апарату в них [8–12].

Інший провокуючий фактор пов'язаний із наростанням загальної гіперволемії у вагітних, паралельно збільшується кровопостачання вагітної матки, починаючи з 20–22 тижнів вагітності, що призводить до фізіологічного венозного застою у внутрішніх клубових та венах нижніх кінцівок із наростанням венозної гіпертензії, сповільненням кровотоку в них протягом усієї вагітності, що спричиняє розширення стінок вен у системі вищеперерахованих ве-

нозних басейнів із неспроможністю венозного клапанного апарату з виникненням рефлексів [12]. Значення вертикального і/або горизонтального поверхневого рефлюксу в розвитку варикозного розширення вен нижніх кінцівок не підлягає сумніву [13–16].

Саме за таких умов виникає чи прогресує в 56–89 % спадково зумовлена недостатність клапанів вен нижніх кінцівок жінки, що в подальшому сприяє їх варикозному розширенню [17–24]. Первинне ХЗВ, особливо під час вагітності, має схильність до прогресування і в кінцевому результаті може призвести до розвитку тяжких форм захворювання: флебіту, флеботромбозу (10 %), тромбоемболій судин (0,6 %), трофічних виразок нижніх кінцівок (2,3 %). За даними авторів, тромбофлебіти з варикозною хворобою нижніх кінцівок можуть траплятися у 20–30 % вагітних, тоді як у вагітних без варикозного розширення вен нижніх кінцівок їх не було. Крім того, деякі дослідники вважають, що частота венозних тромбозів під час вагітності в загальній популяції жінок становить у середньому 0,42 %, збільшуючись у післяпологовий період до 3,5 % [24–27]. Усе це робить хронічні захворювання венозної системи нижніх кінцівок, промежини та зовнішніх статевих органів важливою медико-соціальною проблемою.

Згідно зі світовими стандартами, в Україні основним напрямком лікування ХЗВ під час вагітності є консерва-

тивна терапія, що включає системну фармакотерапію і/або в поєднанні, за показаннями, з місцевою (топічною) терапією в комплексі з компресійною терапією (клас компресії 1-2). Флеботропні препарати, як підтвердили наукові дослідження, не діють ні на варикозні вени, ні на профілактику їх виникнення. Основною є їх дія на специфічні симптоми, що пов'язані з ХЗВ (набряки, відчуття важкості в ногах, чухання та больові відчуття по ходу варикозно розширених вен), і на неспецифічні прояви захворювання (парестезії, нічні судоми). Проте призначення цих препаратів вагітним виправдане тоді, коли користь від них переважає потенційно негативні реакції, особливо зі сторони плода [26–30].

Позитивні результати відмічено при застосуванні веноактивних препаратів у 54–76 % пацієнток, а саме зниження інтенсивності больового синдрому (приблизно на 50 %) спостерігали в перші 2 місяці лікування. Надалі ця тенденція була менш виражена [30–37].

У вітчизняній і зарубіжній літературі проходить переосмислення класичних численних поглядів на питання лікування ХЗВ у вагітних.

Проведений аналіз публікацій в англомовній текстовій базі даних медичних та біологічних публікацій, яку створив Національний центр біотехнологічної інформації (NCBI) Національної медичної бібліотеки США (NLM) за ключовими словами «хронічне захворювання вен» та «вагітність», підтвердив нашу впевненість у тому, що ХЗВ нижніх кінцівок на даний час є невід'ємною частиною смертельної ангіопандемії третього тисячоліття, хоча проблемі хірургічного лікування ХЗВ на фоні вагітності присвячено невелику (103) кількість статей. Проте, характеризуючи інтенсивність звернень науковців до цієї проблеми, слід відмітити зростання зацікавленості як акушерів, так і хірургів, появу програмних оновлень [38, 39] та критичних роздумів [40] і визначень громадської думки [41].

Заслуговує на увагу думка Л. І. Романчука й І. М. Маланчина [42], яка пов'язана із серйозними ускладненнями, що супроводжують ХЗВ. Тому споглядальну та пасивну тактику ведення таких вагітних автори вважають необґрунтованою, проте й радикальні шляхи лікування під час вагітності не виправдані, особливо при перших проявах захворювання. М. Малей [43] звернув увагу на те, що хірургічний метод лікування застосовують за неефективності консервативної терапії або при неможливості з тих чи інших причин використовувати її.

Більшість хірургів, як і акушерів-гінекологів, є противниками операцій у плановому порядку на венозній системі нижніх кінцівок, промежини, зовнішніх статевих органів під час вагітності, відтермінуючи їх на післяпологовий період і після закінчення грудного годування, а деякі рекомендують взагалі виконувати оперативні втручання жінкам після закінчення репродуктивного віку [35–37].

Деякі автори, розуміючи закономірності розвитку захворювання на ранніх стадіях, схиляються до того, що можлива ефективна хірургічна корекція патологічного венозного кровотоку шляхом усунення патологічних рефлюксів з видаленням ураженого венозного сегмента під час вагітності, що може сприяти затримці або зупинити процес варикозного переродження [1, 44, 45].

Ряд авторів почав призначати планове хірургічне лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок вагітним. На їх думку, показаннями були великі варикозні вузли в

басейні сафенових вен явно клапанної недостатності, зумовленої ретроградним кровотоком через остіальний клапан і/або недостатність клапанів комунікантних вен без порушення кровотоку по глибокій венозній системі на субкомпенсованій стадії хронічної венозної недостатності, вираженим больовим синдромом, при неефективній консервативній терапії, і може проводитись до 8 місяця вагітності. Виконували обмежені за обсягом оперативні втручання на базі хірургічних відділень [44–48].

Що стосується хірургічного лікування варикозного розширення вен нижніх кінцівок у вагітних, то в останні роки зустрічаються лишень окремі праці. Так, К. В. Новіков [18, 44, 45], В. В. Петров [44] проводять оперативні втручання в плановому порядку тільки при певних формах хронічної варикозної хвороби (сегментарний варикоз нижніх кінцівок, зовнішніх статевих органів, промежини).

Б. Л. Гуртовой та співавт. [46], П. В. Буданов і співавт. [4] вважають, що хірургічне лікування показане в тих випадках, коли первинний варикоз супроводжується хронічною венозною недостатністю в поєднанні з ускладненнями у вигляді трофічних розладів, тромбофлебітом, кровотечею з варикозних вен, тромбоемболічними ускладненнями.

У баченні П. М. Баскакової [49], хірургічне лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок під час вагітності доцільно виконувати при різко вираженій деформації периферичних вен внаслідок клапанної неспроможності як перфорантних, так і поверхневих вен, коли порушена венозна гемодинаміка становить загрозу для виношування плода.

Ю. М. Стойко [1], В. В. Петров [44, 45] звертають увагу на те, що при оперативному втручанні на ранніх стадіях розвитку ХЗВ можлива ефективна корекція венозної гемодинаміки за рахунок ліквідації вертикального і/або горизонтального рефлюксів.

Окрім того, є цікавою думка про те, що під час вагітності при прогресуючому первинному сегментарному варикозі оперативні втручання можливі також в амбулаторних умовах у термін вагітності 22–32 тижні [44, 45].

Варіант лікування, що планується, повинен бути зрозумілим для пацієнтки (відомим, безпечним, косметичним, із численними перевагами перед іншими методиками), максимально комфортним і мати довготривалий лікувальний ефект з коротким періодом реабілітації [46–48, 50].

У більшості випадків використовують оперативні методи, направлені на покращення венозної гемодинаміки, – варіант гемодинамічної корекції порушень венозного кровотоку за методикою CHIVA, яка передбачає усунення патологічних рефлюксів, фрагментацію магістралей ВПВ із перерозподілом венозного відтоку на користь недекомпенсованих перфорантних вен, мінімізація операційної травми з видаленням варикозно розширених притоків ВПВ і/або МПВ методом мініфлебектомії за Мюллером, крос-ектомією, від адекватності виконання якої в більшості випадків залежить ризик розвитку істинного рецидиву захворювання [1, 51]. Незважаючи на все більше і більше використання ендovasкулярних методик, їх, на жаль, неможливо на даний час застосовувати у вагітних з тієї чи іншої причини [50, 51].

Оперативні втручання виконували під місцевим знеболюванням (місцева інфільтраційна анестезія з ви-

користанням переважно 0,25 % розчину новокаїну або лідокаїну [6, 12, 52]. Потреба в концентрації анестетика та об'ємі використання місцевих анестетиків знижується на 30 % через вплив прогестерону на чутливість нервового волокна [6, 12, 52–54].

У сучасній літературі є дуже мало даних про результати хірургічної корекції первинної прогресуючої варикозної хвороби нижніх кінцівок, промежини, зовнішніх статевих органів, пахвинного каналу в плановому порядку у вагітних. Частота оперативних втручань серед вагітних із ХЗВ становить до 6 % з позитивним результатом у 87 % з них [12, 44, 45].

Вивчивши та проаналізувавши літературні дані вітчизняних і зарубіжних дослідників, які займалися лікуванням вагітних із ХЗВ, можемо відмітити, що не вирішеним є питання стосовно показань до планового хірургічного лікування вагітних із первинним симптомним хронічним захворюванням вен (ПСХЗВ) при неефективному консервативному їх лікуванні. Не відображено в роботах підготовки природного шляху до пологів при варикозному розширенні вен зовнішніх статевих органів і промежини з метою зменшення ризиків кровотеч із травмованих варикозних вузлів у цих ділянках та частоти хірургічних пологів. Не вирішеним є також питання щодо лікування вагітних із ПСХЗВ при косметичних дефектах на видимих частинах нижніх кінцівок та зовнішніх статевих органах під час вагітності на їх прохання. Не досліджено безпечності планового хірургічного лікування ПСХЗВ під час вагітності як для вагітної, так і для плода. Дискусійним на сьогодні є питання, як організувати надання планової хірургічної допомоги і вибрати для цього медичний заклад та обсяг такої допомоги [28–31].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оцінити безпечність для плода, клінічну ефективність для вагітної планового хірургічного лікування первинного симптомного хронічного захворювання вен.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У дослідження включено 457 вагітних, прооперованих у плановому порядку з приводу ПСХЗВ C2s-C4s, Ер, Аs, р, Рг (за класифікацією basis CEAP, 2002 р.) у період з 2015 до 2019 р. на базі відділення екстрагенітальної патології Комунального закладу «Обласний перинатальний центр» Рівненської обласної ради. Вік вагітних – від 19 до 42 років. Середній вік – (24±7) років. Виявлено цю патологію при першій вагітності в 130 (28,45 %) пацієнток, при повторних – у 327 (71,53 %). Гестаційний вік – 2838 тижнів.

Вивчали кровотік по венах нижніх кінцівок (поверхневих і глибоких), пахових каналів, клубових, доступних для огляду дуплексним скануванням апаратом «Lanwind Mirror 11» (Італія) з лінійним датчиком із частотою 8–10 МНз до й після оперативного втручання, з обов'язковим проведенням проби Вальсальви в положенні лежачи і стоячи.

Оцінювали динаміку інтенсивності післяопераційного болю в перші 24 год після операції кожні 6 год за допомогою циркадної візуально-аналогової шкали (ц-ВАШ) авторства В. А. Астахова і співавт. [55] з інтерпретацією результатів за М. Р. Jensen та співавт. [56].

За допомогою кардіотокографії вивчали в динаміці вплив планового хірургічного втручання на серцебиття плода, оцінювали за параметрами, рекомендованими ВООЗ від 1985 р.: базальна частота серцевих скорочень (БЧСС), амплітуда варіабельності серцевого ритму, наяв-

ність і тип тимчасових змін серцевої діяльності у вигляді прискорення (акселерації) чи сповільнення (децелерації) серцевого ритму і тонус матки на апараті «Teamcare V7.43» за 30 хв до та через 30 хв після оперативного втручання і при виписуванні зі стаціонару. Запис кардіотокографії виконували протягом 20 хв.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Серед 19 789 пацієнток, які лікувались і народжували в обласному перинатальному центрі, у 995 (5,02 %) вагітних діагностували ХЗВ. Після дуплексного сканування у 895 (89,95 %) жінок виявили первинне хронічне захворювання вен (Ер за класифікацією CEAP, 2002 р.). Серед вагітних цієї групи в 785 (78,89 %) пацієнток з перших тижнів вагітності відмічено прогресування захворювання. Отримували консервативну терапію 80 % вагітних з перших клінічно значимих проявів захворювання в обсязі, що залежав від триместру вагітності. Лікування проводили в амбулаторних умовах під контролем акушера-гінеколога і судинного хірурга.

Не отримали позитивного результату від консервативної терапії 529 (67,38 %) пацієнток. Однією з причин відсутності клінічного результату від консервативної терапії було те, що 45,5 % вагітних не використовували компресійного трикотажу (гольфи, панчохи, колготи), який є однією з головних складових цієї терапії, з тієї чи іншої причини. У 23 % вагітних спостерігали прогресування клінічних проявів хронічної венозної недостатності при ПСХЗВ, зумовленої, за даними дуплексного сканування, поширенням рефлюксу через неспроможні остіальні і/або приостіальні клапани і/або клапани перфорантних вен по стовбуру великої і/або малої підшкірних вен. Коли на початку захворювання у 85 % пацієнток рефлюкс локалізувався в межах стегна при підшкірно-стегновому рефлюксі чи у верхній третині гомілки при підшкірно-підколінному рефлюксі, то в разі прогресування захворювання рефлюкс поширився по стовбуру великої підшкірної вени на всю довжину стегна у 23,4 % обстежуваних, на стегно, гомілку і стопу – у 12,3 % вагітних, окрім того, відмічено виражений рефлюкс через підшкірно-стегнове співустя у проксимальні гілки великої підшкірної вени, які формують пучок Дельбе, а у 25,3 % пацієнток з'явилися додаткові рефлюкси через неспроможні клапани перфорантних вен, в основному на гомілці. Тому, на нашу думку, компресія еластичним трикотажем у вагітних цієї групи дистальних відділів нижньої кінцівки (гомілки і/або стегна до середньої третини) сприяла наростанню гіперволемії у венах пучка Дельбе, зовнішніх статевих органах, промежині, що проявлялось посиленням болю і дискомфорту, відчуттям розпирання у зовнішніх статевих органах, промежині, верхній третині стегна, це стало однією з причин відмови від його використання.

Лікар акушер-гінеколог сформулював перед судинним хірургом завдання щодо можливого вибору ефективного методу лікування цієї прогресуючої патології.

На консилиумі колегіально акушер-гінеколог і судинний хірург, при необхідності – за участю інших спеціалістів, приймали рішення про можливі варіанти подальшого лікування, в тому числі хірургічного, яке доводило до відома вагітної. Пацієнтку інформували про існуючі методи лікування, в тому числі й можливості оперативного втручання, і про запропонований хірургічний метод. Для кращого розуміння пацієнткою оперативного втручання,

зменшення рівня її тривожного стану у 87,5 % використовували спілкування з вагітними відділення, яким було виконано однотипні хірургічні втручання, у 12,5 % – брошури, плакати. Остаточне рішення про метод лікування приймала вагітна після узгодження з родичами (чоловіком і/або батьками). На оперативне лікування дали згоду 457 (45,93 %) вагітних із ПСХЗВ C2s-C4s, Ep, As, p, Pr (за класифікацією basis CEAP, 2002 р.) Показання до планового оперативного втручання при ПСХЗВ наведено в таблиці 1.

Виконано 495 оперативних втручань: 339 (74,18 %) пацієнткам у II триместрі вагітності й 118 (25,82 %) пацієнткам у III триместрі. Оперативні втручання 346 (75,49 %) вагітним проведено на одній кінцівці, в 111 (24,29 %) випадках – на двох кінцівках (у 56 випадках – в одну сесію, а в 55 випадках – через день). На нашу думку, оптимальним періодом вагітності для безпечного виконання планового оперативного втручання є гестаційний вік плода – 28–38 тижнів. У цей період вже остаточно сформовані системи органів плода й, особливо, серцева діяльність, які набувають властивостей, притаманних аналогічним органам і системам немовляти, завдяки чому існує максимальна можливість коректного оцінювання стану плода до й після оперативного втручання. Для матері це період від середини II до середини III триместру вагітності, коли в більшості вагітних відбувається стабілізація психіки, існує мінімальна загроза передчасних пологів. Це період найменшої частоти проявів синдрому нижньої порожнистої вени [49, 57–61]. У дані періоди ми виконали 98,5 % планових оперативних втручань. Мета оперативного втручання – прагнення до максимально можливої нормалізації венозної гемодинаміки хірургічним шляхом через ліквідацію патологічних рефлексів у ділянці стегново-підшкірних і/або підколінно-підшкірних з'єднань, перфорантних вен на стегні і/або гомілці, діагностованих за допомогою сонографії з видаленням при потребі варикозних резервуарів (конгломератів).

У всіх випадках планові оперативні втручання виконував лише в спеціалізованому акушерському закладі підготовлений медичний персонал (лікарський, середній) для спостереження за станом вагітних і плода до, під час та в післяопераційний період, який мав відповідне діагностичне обладнання для своєчасного виявлення відхилень

і був спроможний негайно приступити до лікування. Окрім того, можливості закладу дозволяють проводити на його базі оперативні втручання на венозній системі басейну сафенових і/або несафенових вен, оскільки вони не потребують специфічних умов і спеціального хірургічного інструментарію, особливостей у підготовці середнього медичного персоналу в операційній для їх виконання. Усі вагітні споживали за годину до оперативного втручання вуглеводні питні коктейлі в об'ємі до 250–400 мл. Споживання вуглеводів у вигляді рідини дає додаткові переваги – зменшує відчуття голоду та спраги, сприяє зниженню стресу шляхом стимуляції вироблення серотоніну, зменшує тривожність пацієнта [62–64]. На інтраопераційному етапі відмовились від медикаментозної премедикації, замінивши «словесною», і продовжили її під час виконання оперативного втручання. Використовували анестетик для місцевої анестезії короткої дії (концентрація, об'єм) з урахуванням фізіологічних особливостей вагітної, який дозволив адекватно провести заплановане патогенетичне планове відкрите хірургічне лікування в повному обсязі, безпечно для матері та плода. Дотримувались нормотермії тіла пацієнтки за рахунок створення комфортних умов в операційній під час виконання хірургічного втручання. Зареєстрований у штаті закладу хірург «монотехнолог», який володіє специфічними знаннями анатомії розвитку ПСХЗВ у вагітних, має відповідний досвід проведення оперативних втручань і може використати ці знання при хірургічному лікуванні вагітних, застосовував малотравматичні оперативні доступи і відкриті атипичні патогенетичні міні-хірургічні технології.

Усі оперативні втручання виконували в плановому порядку 98,6 % пацієнток у день госпіталізації в акушерський стаціонар без премедикації, з використанням для знеболювання тумесцентної анестезії. Типи оперативних втручань залежно від басейну виникнення ПСХЗВ наведено в таблиці 2.

Впровадили і використовуємо при всіх оперативних втручаннях відволікальну терапію (стискання в кисті тенісного м'ячика чи гумової іграшки) в поєднанні зі «словесною», що зменшує психоемоційну напругу у вагітної. Врахували також те, що кожна оперована вагітна у 98,5 % має індивідуальне положення в ліжку – безпечно і ком-

Таблиця 1. Показання до оперативного втручання

Показання до операції	Кількість пацієнток	Клінічні прояви захворювання
Прогресування клінічних проявів захворювання при відсутності позитивних результатів від консервативної терапії: 1. У басейні сафенових вен. 2. У басейні несафенових вен. 3. В обох басейнах	280 (61,27 %) 209 (45,73 %) 28 (6,12 %) 43 (9,41 %)	C2–C4
Наростання косметичних дефіцитів (на прохання вагітних): 1. У басейні сафенових вен. 2. У басейні несафенових вен. 3. В обох басейнах	72 (15,75 %) 31 (43,06 %) 10 (13,89 %) 31 (43,01 %)	C2–C4
Активне запобігання акушерським кровотечам з варикозно розширених вен зовнішніх статевих органів під час природних пологів	38 (8,31 %)	
Активна профілактика з тромбофлебітичним і тромбоемболічним ускладненнями: 1. При низхідному розвитку ПСХЗВ. 2. При висхідному розвитку ПСХЗВ. 3. При поєднанні	67 (14,66 %) 32 (47,76 %) 15 (22,39 %) 20 (29,85 %)	C2–C4

Таблиця 2. Типи оперативних втручань (n=457)

Характер розвитку варикозного процесу	Тип операції	Кількість оперативних втручань
Низхідна форма ПСХЗВ басейну сафенових вен	Тип CHIVA	261 (57,11 %)
Висхідна форма ПСХЗВ басейну сафенових вен	Тип CHIVA+тип ASVAL	80 (17,51 %)
ПСХЗВ басейну несафенових вен (варикозне розширення вен пахового каналу з їх переходом на зовнішні статеві органи і нижні кінцівки)	Перев'язування вен у ділянці зовнішнього пахового кільця шляхом накладання 2–3 лігатур обшиванням	20 (9,14 %)
Поєднання низхідної форми ПСХЗВ басейну сафенових вен з варикозним розширенням вен у басейні несафенових вен	Тип CHIVA+перев'язування вен у ділянці зовнішнього пахового кільця шляхом накладання 2–3 лігатур обшиванням	96 (21,01 %)

фортне для плода (на лівому боці), таке ж застосовували і на операційному столі з метою запобігання розвитку аортокавального синдрому або синдрому нижньої порожнистої вени. Оперативне втручання у 100 % тривало до години.

Аналіз результатів планового хірургічного лікування 457 вагітних з венозною патологією C2s–C4s, Er, As, p, Pr (за класифікацією basis CEAP, 2002 р.), прооперованих в умовах акушерського стаціонару, згідно з розробленими показаннями, в оптимальні терміни вагітності 28–38 тижнів, засвідчив, що під час виконання оперативних втручань, у післяопераційний період у всіх оперованих ускладнень, безпосередньо пов'язаних з їх проведенням, не спостерігалось. Вплив на серцеву діяльність плода планового хірургічного лікування розпочали вивчати за 30 хв до оперативного втручання і через 30 хв після його закінчення та під час виписування в порівнянні. Оцінювали за критеріями, рекомендованими ВООЗ від 1985 р.: базальна частота серцевих скорочень, варіабельність частоти серцевих скорочень (амплітуда і частота осциляцій), наявність і тип тимчасових змін у вигляді прискорення (акселерації) чи сповільнення (децелерації) серцевого ритму за допомогою кардіотокографії. Запис кардіотокографії виконували впродовж 20 хв (табл. 3).

Аналізуючи запис серцевого ритму в плода за 30 хв до, після оперативного втручання і під час виписування зі стаціонару, ми відмітили відсутність у 100 % оперованих негативного впливу на серцеву діяльність і відсутність даних для підозри дистресу плода.

Планове оперативне втручання у 100 % оперованих не вплинуло на соматичний статус вагітної як під час оперативного втручання, так і через 30 хв після його виконання та під час виписування зі стаціонару. Тонус матки вагітної до і після операції та при виписуванні зі стаціонару – нормотонус за даними кардіотокографії (табл. 4).

За суб'єктивною оцінкою всіх оперованих, інтенсивність болю в ранній післяопераційний період (до 24 год) мала тенденцію до наростання в перші 6 год після втручання, стабілізувавшись через 12 год з тенденцією до зменшення впродовж спостереження. У кінці перших 6 год після втручання біль перебував у межах 66–74 мм (помірний біль) у 92 % оперованих, що не потребувало введення знеболювальних препаратів; лише у 8 % вагітних біль знаходився в межах 75–89 мм (сильний біль), що потребувало в 98 % випадків одноразового введення знеболювальних неопійних препаратів, переважно в таблетковій формі, для тамування болю. Найчастіше використовували препарат, який є одночасно знеболювальним засобом і токолітиком (типу індометацину). Через 12 год у 98,5 % випадків післяопераційний біль утримувався в межах 50–72 мм (помірний біль), а в 1,5 % оперованих – у межах 75 мм (помірний біль зі схильністю до сильного), що не потребувало введення знеболювальних препаратів. Через 24 год після оперативного втручання у всіх оперованих біль перебував у межах до 44 мм (легкий біль), що мало впливало на об'єм фізичних навантажень (рис. 1).

Таблиця 3. Оцінка результатів кардіотокографії

Показник	За 30 хв до операції	Через 30 хв після операції	Через 24 год після операції
БЧСС (уд./хв)	130,0±20,5	140,0±10,3	140,0±10,5
Амплітуда варіабельності серцевого ритму (уд./хв)	10,0±4,5	20,0±2,5	18,0±4,5
Децелерації протягом 20 хв запису (уд./хв)	Відсутні	Відсутні	Відсутні
Акселерації протягом 20 хв запису	Реєструються з частотою 2,0±0,2	Реєструються з частотою 3,0±0,3	Реєструються з частотою 1,0±1,5

Таблиця 4. Соматичний статус оперованої вагітної

Показник	До операції (n=457)	Після операції (n=457)	Через 24 год після операції
Тонус матки	Нормотонус	Нормотонус	Нормотонус
Артеріальний тиск на плечових артеріях (мм рт. ст.)	Систолічний 110,0±10,2 Діастолічний 85,0±5,3	Систолічний 125,0±5,3 Діастолічний 90,0±8,3	Систолічний 110±10 Діастолічний 90±10
Частота пульсу (уд./хв)	90,0±6,3	95,0±4,5	80±5
Ритм пульсу	Ритмічний	Ритмічний	Ритмічний

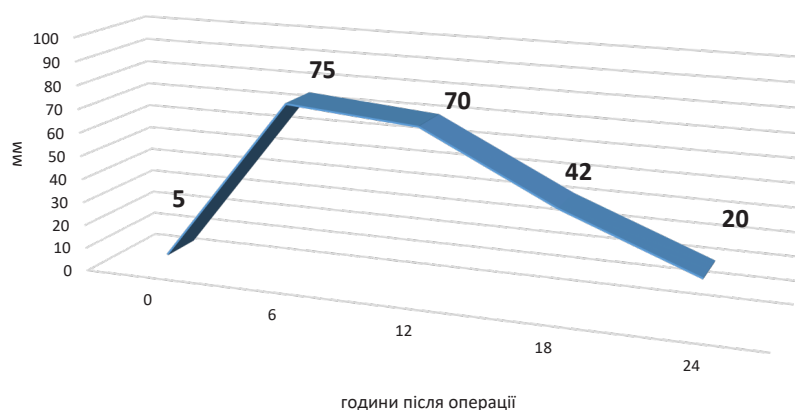


Рис. 1. Динаміка болю в ранній післяопераційний період (перші 24 год після операції).

Усі оперовані вагітні в період до оперативного втручання займали в ліжку положення, яке було безпечним і комфортним для плода. У 98,3 % випадків це було положення на лівому боці, лише 1,7 % вагітних не відмічали негативного впливу на плід залежно від положення в ліжку. Проведене оперативне втручання не вплинуло на зміну звичного положення в ліжку, яке використовували оперовані для мінімізації болю в стані спокою (статичний біль), щоб не застосовувати анальгетиків.

Через 2 тижні виконували контрольне дуплексне сканування оперованих кінцівок. Відмічено, що рефлюкси, які виявлено до оперативного втручання через стегново-підшкірне, підколінно-підшкірне співустя, перфорантні вени, відсутні, оскільки перев'язані. Нових рефлюксів не виявлено, стовбури великої і/або малої підшкірних вен та їх гілки, що залишилися, помірного наповнення. Проба Вальсальви від'ємна. У підшкірній клітковині гомілок і стоп відсутні або незначні ознаки набряку м'яких тканин.

За суб'єктивною оцінкою свого стану оперованими вагітними, в 96 % це призвело до покращення як загального, так і локального статусу, 89,3 % відмітили поліпшення якості життя, а 90 % оперованих – покращення психоемоційного стану та соціальної активності. При аналізі перебігу вагітності залежно від характеру лікування ПСХЗВ відзначили, що серед вагітних (n=529), які одержували консервативну терапію з приводу вираженого варикозного розширення вен зовнішніх статевих органів і промежини, у 22 % випадків проводили кесарів розтин, у 75 % випадків пацієнтки з вираженим розширен-

ням вен нижніх кінцівок отримували профілактичні дози прямих антикоагулянтів (низькомолекулярних гепаринів) з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень. У них в 1,5 % випадків до пологів діагностовано гострий тромбофлебіт підшкірних вен, що потребувало ургентного оперативного втручання. У групі вагітних, яким проводили хірургічне лікування ПСХЗВ (n=457), показань до кесаревого розтину через варикозне розширення вен зовнішніх статевих органів, промежини не було. Пацієнтки цієї групи до, під час та в післяпологовий період антикоагулянтів з профілактичною метою не приймали, а використовували лише при фізичних навантаженнях еластичний трикотаж у вигляді гольфів, панчіх класу компресії 2 (табл. 5).

Після оцінки отриманих даних щодо стану 457 оперованих вагітних і плодів виписали зі стаціонару 294 (82,6 %) пацієнтки, показники яких перебували в межах норми, за їх бажанням через 24 год після оперативного втручання; 17,4 % оперованих – через 48 год з рекомендаціями під патронаж акушера-гінеколога та хірурга за місцем проживання за умов: адекватна психічна оцінка вагітної щодо свого стану; повна згода вагітної на виписування; можливість самообслуговування в післяопераційний період; готовність дотримуватись звичайного життєвого ритму і режиму з максимальним наближенням фізичної (рухової) активності, як до операції; відсутність необхідності постійного лікарського спостереження; готовність вжити необхідних заходів при виникненні ускладнень під час перебування в домашніх умовах; обов'язкова наявність

Таблиця 5. Перебіг вагітності залежно від методу лікування первинного симптомного хронічного захворювання вен

Показник	Операційне втручання (n=457)	Консервативне лікування (n=529)
Кесарів розтин через ПСХЗВ (варикозне розширення вен пахового каналу, промежини і зовнішніх статевих органів)	Не було	12 (2,2 %)
Гострий тромбофлебіт підшкірних вен	Не було	9 (1,5 %)
Використання низькомолекулярних гепаринів	Не отримували	Індивідуально згідно зі шкалою Caprini
Динаміка захворювання		
Прогресування захворювання	9 (2 %)	359 (68 %)
Стабільна форма захворювання	36 (8 %)	105 (10 %)
Регрес захворювання	384 (84 %)	116 (22 %)

двобічного телефонного зв'язку протягом усього післяопераційного періоду; наявність стійкого психологічного комфорту в сім'ї пацієнтки. Залишались у стаціонарі до пологів 62 (13,57 %) вагітні, оперовані наприкінці III триместру. В 11 (2,4 %) пацієток у післяопераційний період виникли ускладнення: в 6 (1,31 %) жінок – післяопераційні рани у вигляді сератоми, які було ліквідовано, в 5 (1,1 %) – тромбофлебіт окремих ізольованих гілок великої підшкірної вени на гомілці, що не потребував додаткового лікування, не обмежував фізичної активності пацієток. Ускладнення ліквідовано до пологів.

ВИСНОВКИ. 1. Наш досвід проведення планового хірургічного лікування вагітних пацієток із ПСХЗВ у II–III триместрах засвідчив його високу ефективність та безпечність.

2. Тісна співпраця лікаря-акушера і судинного хірурга в спеціалізованому акушерському закладі є визначальною у виборі тактики лікування ПСХЗВ нижніх кінцівок, зовнішніх статевих органів, промежини у вагітних.

3. Показаннями до виконання планового оперативного втручання є: прогресування клінічних проявів ПСХЗВ при відсутності позитивного результату від консервативної терапії ПСХЗВ нижніх кінцівок, промежини, зовнішніх статевих органів та пахвинного каналу; наростання косметичних дефектів на зовнішніх статевих органах та відкритих частинах нижніх кінцівок; підготовка пологового шляху до безпечного проведення пологів природним шляхом.

4. Оперативне втручання з приводу ПСХЗВ провів у плановому порядку в спеціалізованому акушерському закладі судинний хірург «монотехнолог» або «акушерський судинний хірург» за індивідуальними показаннями з урахуванням стану вагітної, плода, венозної гемоди-

наміки. Воно є на 100 % безпечним для матері й плода за даними об'єктивного обстеження, позитивним у 97 % оперованих як за клінічними результатами обстеження, так і за суб'єктивною оцінкою пацієток.

5. Такий підхід не тільки приводить до швидкого одужання із суттєвим скороченням загальних термінів лікування і реабілітації, але й має соціальний ефект у результаті швидкого відновлення якості життя пацієток.

6. Оперовані вагітні в післяопераційний період, під час пологів та в післяпологовий період не потребували медикаментозного супроводу. За необхідності, особливо при фізичних навантаженнях, використовували еластичний трикотаж у вигляді гольфів, панчіх класу компресії 2.

7. Місія судинного хірурга на сьогодні – довести як акушерам-гінекологам, так і більшості хірургів, що хірургічне лікування ПСХЗВ є безпечним для матері та плода, з позитивним клінічним результатом для матері лише за умови чіткого дотримання відповідних рекомендацій.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Потребує впровадження в повсякденну практику оперативне втручання з приводу ПСХЗВ, яке проводитиме в плановому порядку в спеціалізованому акушерському закладі судинний хірург «монотехнолог» або «акушерський судинний хірург» за індивідуальними показаннями з урахуванням стану вагітної, плода, венозної гемодинаміки, оскільки воно є на 100 % безпечним для матері й плода за даними об'єктивного обстеження, позитивним у 97 % оперованих як за клінічними результатами обстеження, так і за суб'єктивною оцінкою пацієток. Це значно покращить комфортні умови виношування вагітності, зменшить медикаментозне навантаження на вагітну лікування венозної патології і частоту хірургічних пологів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Стойко Ю. М. Варикозная болезнь / Ю. М. Стойко. – СПб. : ВМедА, 1992. – 21 с.
2. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехтман. – М. : Триада-Х, 2003. – 816 с.
3. Danilenko-Dixon D. R. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum a population based case –control study / D. R. Danilenko-Dixon, M. D. Silverstein, J. A. Heit // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. Vol. 184, No. 2. – P. 104–110.
4. Буданов П. В. Особенности профилактики и лечения варикозной болезни вен у беременных / П. В. Буданов, В. А. Лебедев // Трудный пациент. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 28–31.
5. Рогова О. М. Особливості стану імунної системи здорових породілей залежно від способу розродження / О. М. Рогова // ПАГ. – 2005. – № 5. – С. 70–74.
6. Delaney A. G. Anesthesia in the pregnancy woman / A. G. Delaney // Clin. obstet. Gynecology. – 1983. – P. 246–248.
7. Медведь В. И. Беременность-ассоциированность патология / В. И. Медведь // Жіночий лікар. – 2012. – № 2. – С. 8–14.
8. Chronic venous insufficiency: Dysregulation of collagen synthesis / P. Sansilvestri-Morel, A. Rupin, C. Badiar-Commander [et al.] // Angiology. – 2003. – Vol. 54, Suppl. 1. – P. 13–18.
9. Pappas P. Pathology and cellular physiology of chronic venous insufficiency. Handbook of venous disorders. Guidelines

of American Venous Forum / P. Pappas, W. Duran, R. Hobson. – London-New York-New-Deli : Arnold, 2001. – P. 58–67.

10. Pistorius M. Chronic venous insufficiency; the genetic influence / M. Pistorius // Angiology. – 2003. – Vol. 54, Suppl. 1. – P. 5–12.

11. Jawien A. The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency / A. Jawien // Angiology. – 2003. – Vol. 54, Suppl. 1. – P. 19–31.

12. Effect of progesterone and pregnancy on the development of varicose veins / M. Lenković, L. Cabrijan, F. Gruber [et al.] // Acta Dermatovenerol. Croat. – 2009. – Vol. 17 (4). – P. 263–267.

13. Хирургическое лечение варикозной болезни у беременных / К. В. Новиков, В. В. Воробьев, В. Г. Абашин [и др.] // Материалы III съезда амбулаторных хирургов РФ // Амбулаторная хирургия. – 2009. – № 3–4 (35–36). – С. 135–136.

14. Connective tissue accumulation in the muscle layer in normal and varicose saphenous veins / L. C. Porto, P. R. Mattos da Silveira, J. J. de Carvalho, M. L. Panico // Angiology. – 1995. – Vol. 46, No. 3. – P. 243–249.

15. The histomorphologic changes at the saphenofemoral junction in varicosity of the greater saphenous vein / V. Stucker, K. Netz, F. Breuckmann [et al.] // Vasa. – 2000. – Vol. 29, No. 1. – P. 41–46.

16. Treivacumar N. S. Endovenous laser ablation (EVLA) of great saphenous vein to abolish paradoxical reflux in the Giacomini vein; a shot report / N. S. Treivacumar,

- D. Dellagrammaticas, A. I. Mavor, M. J. Gough // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 34 (2). – P. 229–231.
17. Oguzkurt I. Ultrasonographic anatomy of the lower extremity superficial veins / L. Oguzkurt // *Diagn. Interv. Radiol.* – 2012. – Vol. 18 (4). – P. 423–430.
18. Новиков К. В. Хирургическое лечение варикозной болезни вен нижних конечностей у беременных / К. В. Новиков // *Амбулаторная хирургия.* – 2001. – № 2 (2). – С. 37–38.
19. Bauersachs J. Pathophysiology of chronic venous insufficiency / J. Bauersachs, I. Fleming, R. Busse // *Phlebology.* – 1996. – Vol. 11. – P. 16–22.
20. Запорожан В. М. Акушерство і гінекологія / В. М. Запорожан, М. Р. Цегельський. – К. : Здоров'я, 1996. – 240 с.
21. Кулаков В. И. Заболевания венозной системы нижних конечностей у беременных, рожениц и родильниц / В. И. Кулаков, Е. А. Чернуха, А. В. Мурашко // *Вестн. Росс. ассоц. акушеров-гинекологов.* – 2000. – № 4. – P. 64–70.
22. Берган Дж. Дж. Хроническая венозная недостаточность / Дж. Дж. Берган // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 1995. – № 3. – С. 57–59.
23. Мозес В. Г. Варикозное расширение вен малого таза у женщин в основные возрастно-биологические периоды жизни : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук / В. Г. Мозес. – Томск, 2006. – 21 с.
24. Мурашко А. В. Этиология и патогенез хронической венозной недостаточности при беременности / А. В. Мурашко // *Проблемы беременности.* – 2000. – № 2. – С. 16–21.
25. Ведение беременности и родов при венозных тромбозах и тромбоэмболиях / О. В. Макаров, А. И. Кириенко, Т. А. Краснова [и др.] // *Вестн. Росс. Ассоциация акушеров-гинекологов.* – 1998. – № 2. – С. 115–122.
26. Медведь В. И. Венозные осложнения у беременных / В. И. Медведь, В. А. Бенюк, С. Д. Коваль // *Мед. аспекты здоровья женщины.* – 2010. – № 7 (35). – P. 29–33.
27. Медведь В. И. Топічна терапія варикозної хвороби та хронічної венозної недостатності у вагітних / В. И. Медведь, О. О. Данилків // *Репродуктивное здоровье женщины.* – 2007. – № 5. – С. 62–64.
28. Савельев В. С. Современные направления в хирургическом лечении хронической венозной недостаточности / В. С. Савельев // *Флебология.* – 1996. – № 1. – С. 5.
29. Профілактика ускладнень варикозної хвороби у породілей / В. О. Бенюк, В. И. Медведь, Т. Р. Никонюк, С. Д. Коваль // *Здоровье женщины.* – 2010. – № 8 (54). – С. 84–87.
30. Савельев В. С. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен / В. С. Савельев // *Флебология.* – 2013. – Т. 7, № 2, вып. 2. – 49 с.
31. Guidelines for testing drugs for chronic venous insufficiency / W. Vanscheidt, H. Heidrich, M. Junger, E. Rabe // *VASA.* – 2000. – Vol. 29. – P. 274–278.
32. Steins A. Physical therapy in patients with chronic venous insufficiency / A. Steins, M. Junger // *Phlebologie.* 2000. – Vol. 29. – P. 48–53.
33. Analysis of the various procedures used in great saphenous vein surgery in the Czech Republic and benefit of Daflon 500 mg on postoperative symptoms / L. Veverkova, V. Jedika, J. Wechsler [et al.] // *Phlebology.* – 2006. – Vol. 13. – P. 195–201.
34. Pregnancy as a risk factor in development of varicose veins in women / Z. Krasinski, S. Sajdak, R. Staniszewski [et al.] // *Gynecol Pol.* – 2006. – Vol. 77 (6). – P. 441–449.
35. Артымук Н. В. Варикозное расширение вен органов малого таза у женщин / Н. В. Артымук // *Росс. вестн. акушера-гинеколога.* – 2007. – Т. 7, № 6. – С. 74–77.
36. Швальб П. Г. Вопросы ангиологии сосудистой и оперативной хирургии / П. Г. Швальб. – Рязань, 2005. – С. 3.
37. Резниченко Г. И. Профилактика тромбозов беременных у беременных группы риска / Г. И. Резниченко, И. А. Антонюк // *Тромбозы в клінічній практиці: профілактика, діагностика, лікування : матеріали І Укр. конф.* – К., 2004. – С. 150–152.
38. Messas E. Management of deep-vein thrombosis: A 2015 update / E. Messas, D. Wahl, G. Pernod // *J. Mal. Vasc.* – 2016. – Vol. 41 (1). – P. 42–50. doi:10.1016/j.jmv.2015.07.105.
39. Rodriguez-Nora B. Actualización del tratamiento de la insuficiencia venosa en la gestación An update on the treatment of venous insufficiency in pregnancy / B. Rodriguez-Nora, E. Álvarez-Silvares // *Medicina de Familia. SEMERGEN.* – Vol. 44, Issue 4. – P. 262–269. – Mode access : <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2017.11.003>.
40. Taylor J. The hemodynamic effects of pregnancy on the lower extremity venous system / J. Taylor, C. W. Hicks, J. A. Heller // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders.* – 2018. – Vol. 6, Issue 2. – P. 246–255. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.08.001>.
41. Mandyz S. The level of awareness and the attitude of patients recommended for use of compression stockings in Turkish society, and investigation of the factors affecting their use / S. Mandyz, F. Ada, Y. Ada // *Patient Prefer Adherence.* – 2018. – Vol. 16, 12. – P. 399–407.
42. Романчук Л. І. Профілактика ускладнень хронічної венозної недостатності у вагітних / Л. І. Романчук, І. М. Малланчін // *Здоровье женщины.* – 2009. – № 3 (39). – С. 70–73.
43. Малей М. Хронічна венозна недостатність: жінки у зоні ризику / М. Малей // *Мед. аспекты здоровья женщины.* – 2013. – № 4 (68). – С. 46–49.
44. Хирургическое лечение варикозной болезни у беременных : материалы XI съезда амбулаторных хирургов РФ / В. В. Воробьев, В. Г. Абашин, И. И. Бутило, В. В. Петров // *Амбулаторная хирургия.* – 2009. – № 3–4 (35–36).
45. Новиков К. В. Хирургическое лечение варикозной болезни вен нижних конечностей у беременных / К. В. Новиков // *Амбулаторная хирургия.* – 2001. – № 2 (2). – С. 37–38.
46. Гуртовой Б. Л. Варикозное расширение вен у беременных / Б. Л. Гуртовой, З. П. Граценкова // *Акушерство и гинекология.* – 1977. – № 5. – С. 61–63.
47. Современные тенденции и прогнозирование результатов лечения больных с неосложненными формами варикозной болезни нижних конечностей / А. Ю. Крылов, А. М. Шулуток, С. Е. Хмарова, М. В. Лобанова // *Флебология.* – 2008. – Т. 2, № 2. – С. 37–45.
48. Недостаточность перфорантных вен: критерии и частота выявления / И. А. Золотухин, В. Ю. Богачев, А. Н. Кузнецов, А. И. Кириенко // *Флебология.* – 2008. – Т. 2, № 1. – С. 21–26.
49. Патологічне і оперативне акушерство / І. Б. Назарова, В. Б. Самойленко, Н. П. Муштенко, І. Г. Шембелєв ; за ред. П. М. Баскакова. – К. : ВСВ «Медицина», 2012. – 519 с.
50. Perrin M. Варикозная болезнь нижних конечностей: эндовазальная лазерная и радиочастотная коагуляция. Обзор современной литературы / М. Perrin // *Флебология. Международный дайджест.* – 2004. – № 7. – С. 39.
51. Merchant R. Factors affecting the risk of deep venous occlusion after ultrasound-guided sclerotherapy for varicose veins / R. Merchant, D. Jolley // *European J. Vasc. and Endovasc. Surg.* – 2008. – Vol. 36. – No. 5. – P. 602–605.
52. Villavicencio L. Хирургическое лечение первичного варикозного расширения вен нижних конечностей: прошлое

и настоящее / L. Villavicencio // Флебологическая. – 2002. – № 15. – С. 3–11.

53. Нисвандер К. Акушерство : справочник Калифорнийского университета / К. Нисвандер, Г. Лейзерович, А. Еванс. – М. : Практика, 1999. – С. 318–347.

54. Gibbs Ch. P. Анестезия у беременных с неакушерской патологией / Ch. P. Gibbs, J. L. Hawkins // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 4 (17). – С. 34–40.

55. Астахов В. А. Модификация визуально-аналоговой шкалы для оценки болевого синдрома после обширных абдоминальных операций / В. А. Астахов, С. В. Свиридов, А. А. Мальшев // Региональная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 26–30.

56. Jensen M. P. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain / M. P. Jensen, C. Chen, F. M. Brugger // J. Pain. – 2003. – Vol. 4 (7). – P. 407–414.

57. Анохин П. К. Узловые вопросы теории функциональной системы / П. К. Анохин. – М. : Наука, 1980. – 203 с.

58. Скрипников А. М. Перинатальна психологія / А. М. Скрипников, Л. О. Герасименко, Р. І. Ісаков. – К. : Видавничий дім Медкнига, 2017. – 168 с.

59. Анчева І. А. Профілактика стресу під час вагітності та пологів / І. А. Анчева // Здоровье женщины. – 2017. – № 5 (12). – С. 32–34.

60. Запорожан В. М. Профілактика стресу у вагітних жінок / В. М. Запорожан, О. В. Сазонов // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2012. – № 1 (27). – С. 105–109.

61. Проблемы репродуктивного здоровья с позиции перинатальной психологии / Ю. А. Дубоссарская, З. М. Дубоссарская, Л. Г. Захарченко, Л. Г. Боровкова // 36. науч. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2014. – Вип. 1/2 (33/34). – С. 129–133.

62. McLeot R. Members of the evidence based reviews in surgery, Canadian Association of General surgeons and American College of Surgeons evidence based reviews in surgery. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications / R. McLeot, W. Fitzgerald, M. Sarr // Canadian Journal of Surgery Journal Canadien de Chirurgie. – 2005. – Vol. 48 (5). – P. 409–411.

63. Ljungqvist O. Preoperative fasting / O. Ljungqvist, E. Soreide // Br. J. Surg. – 2003. – Vol. 90 (4). – P. 400–406.

64. Sipos P. "Fast-track" colorectal surgery / P. Sipos, P. Ondrejka // Hungarian Medical Journal. – 2007. – Vol. 1, No. 2. – P. 165–174.

REFERENCES

1. Stoyko, Yu.M. (1992). *Varikoznaya bolezn [Varicose disease.]*. Saint-Petersburg: VMedA [in Russian].

2. Shekhtman, M.M. (2003). *Rukovodstvo po ekstragenitalnoy patologii u beremnykh [Manual on extragenital pathology in pregnant women]*. Moscow: Triada-KH [in Russian].

3. Danilenko-Dixon, D.R., Heit, J.A., & Silverstein, M.D. (2001). Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum a population based case – control study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 184, 2, 104-110.

4. Budanov, P.V., & Lebedev, V.A. (2008). Osobnosti profilaktiki i lecheniya varikoznoy boleznii ven u beremnykh [Features of the prevention and treatment of varicose veins in pregnant women]. *Trudnyy patsiyent – Difficult Patient*, 28-31 [in Russian].

5. Rohova, O.M. (2005). Osoblyvosti stanu imunnoi systemy zdorovykh porodilei zalezno vid sposobu rozrodzhennia [Features of the state of the immune system of healthy pregnant women depending on the mode of delivery]. *PAH - POG*, 5, 70-74 [in Ukrainian].

6. Delaney, A.G. (1983). Anesthesia in the pregnancy woman. *Clin. Obstet. Gynecology*, 246-248.

7. Medved, V.I. (2012). Beremnost-assotsyrovannaya patologiya [Pregnancy-associative pathology]. *Zhinochyi likar – Woman's Doctor*, 2, 8-14 [in Ukrainian].

8. Sansilvestri-Morel, P., Rupin, A., Badier-Commander, C., Fabiani, J.-N., Verbeuren, T. J. (2003). Chronic venous insufficiency: Dysregulation of collagen synthesis. *Angiology*, 54, 1. Mode access : <https://doi.org/10.1177/0003319703054001S03>.

9. Pappas, P., Duran, W., & Hobson, R. (2001). *Pathology and cellular physiology of chronic venous insufficiency. Handbook of venous disorders. Guidelines of American Venous Forum*. London-New York-New-Deli: Arnold.

10. Pistorius, M. (2003). Chronic venous insufficiency; The genetic influence. *Angiology*, 54, 1, s5-12.

11. Jawien, A. (2003). The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. *Angiology*, 54, 1, s19-31.

12. Lenković, M., Cabrijan, L., Gruber, F., Batinac, T., Manestar-Blazić, T., Stanić Zgombić, Z., & Stasić, A. (2009).

Effect of progesterone and pregnancy on the development of varicose veins. *Acta Dermatovenerol. Croat.*, 17 (4), 263-267.

13. Novikov, K.V., Vorobyev, V.V., & Abashin, V.G. (2009). Khirurgicheskoye lecheniye varikoznoy boleznii u beremnykh [Surgical treatment of varicose veins in pregnant women]. Materialy III syezda ambulatorynykh khirurgov RF – Proceedings of the III Congress of outpatient surgeons of the Russian Federation. *Ambulatorna khirurgiya – Ambulatory Surgery*, 3-4 (35-36), 135-136 [in Russian].

14. Porto, L.C., Mattos da Silveira, P.R., de Carvalho, J.J., & Panico, M. (1995). Connective tissue accumulation in the muscle layer in normal and varicose saphenous veins. *Angiology*, 46, 3, 243-249.

15. Stücker, M., Netz, K., Breuckmann, F., Altmeyer, P., & Mumme, A. (2000). The hystomorphologic changes at the saphenofemoral junction in varicosis of the greater saphenous vein. *Vasa*, 29, 1, 41-46.

16. Treivacumar, N.S., Dellagrammaticas, D., Mavor, A.I., & Gough, M.J. (2007). Endovenous laser ablation (EVLA) of great saphenous vein to abolish >paradoxical reflux> in the Giacomini vein ; a shot report. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* Aug, 34 (2), 229-231.

17. Oguzkurt, L. (2012). Ultrasonographic anatomy of the lower extremity superficial veins. *Diagn. Interv. Radiol.*, 18 (4), 423-430.

18. Novikov, K.V. (2001). Khirurgicheskoye lecheniye varikoznoy boleznii ven nizhnikh konechnostey u beremnykh [Surgical treatment of varicose veins of the lower extremities in pregnant women]. *Ambulatornaya khirurgiya – Ambulatory Surgery*, 2 (2), 37-38 [in Russian].

19. Bauersachs, J., Fleming, I., & Busse, R. (1996). Pathophysiology of chronic venous insufficiency. *Phlebology*, 11, 16-22.

20. Zaporozhan, V.M., & Tsehelskyi, M.R. (1996). *Akusherstvo i hinekolohiia [Obstetrics and gynecology]*. Kyiv: Zdorovia [in Ukrainian].

21. Kulakov, V.I., Chernukha, Ye.A., & Murashko, A.V. (2000). Zabolevaniya venoznoy systemy nizhnikh konechnostey

- u beremennykh, rozhenits i rodilnits [Diseases of the venous system of the lower extremities in pregnant women, parturient women and puerperas]. *Vestnik Rossiyskoy assotsiatsii akusherov-ginekologov – Bulletin of the Russian Association of Obstetricians-Gynecologists*, 4, 64-70 [in Russian].
22. Bergan, Dzh.Dzh. (1995). Khronicheskaya venoznaya nedostatochnost [Chronic venous insufficiency]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya – Angiology and Vascular Surgery*, 3, 57-59 [in Russian].
23. Mozes, V.G. (2006). Varikoznoye rasshireniye ven malogo taza u zhenshchin v osnovnyye vozrastno-biologicheskiye periody zhizni [Varicose veins of the pelvis in women in the main age-biological periods of life]. *Candidate's thesis*. Tomsk [in Russian].
24. Murashko, A.V. (2000). Etiologiya i patogenez khronicheskoy venoznoy nedostatochnosti pri beremennosti [Etiology and pathogenesis of chronic venous insufficiency during pregnancy]. *Problemy beremennosti – Problems of Pregnancy*, 2, 16-21 [in Russian].
25. Makarov, O.V., Kiriyyenko, A.I., & Krasnova, T.A. (1998). Vedeniye beremennosti i rodov pri venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniyakh. *Vestnik Rossiyskoy assotsiatsii akusherov-ginekologov – Bulletin of the Russian Association of Obstetricians-Gynecologists*, 2, 115-122 [in Ukrainian].
26. Medved, V.I., Benyuk, V.A., & Koval, S.D. (2010). Venoznyye oslozhneniya u beremennykh [Venous complications in pregnant women]. *Meditsinskiye aspekty zdorovya zhenshchiny – Medical Aspects of Woman's Health*, 7 (35), 29-33 [in Russian].
27. Medved, V.I., & Danyukiv, O.O. (2007). Topichna terapiya varykoznoy khvoroby ta khronichnoi venoznoi nedostatnosti u vahitnykh [Topical therapy of varicose veins and chronic venous insufficiency in pregnant women]. *Reproduktyvnoye zdorovye zhenshchiny – Reproductive Health of Women*, 5, 62-64.
28. Savelyev, V.S. (1996). Sovremennyye napravleniya v khirurgicheskoy lechenii khronicheskoy venoznoy nedostatnosti [Current trends in the surgical treatment of chronic venous insufficiency]. *Flebologiya – Phlebology*, 1, 5 [in Russian].
29. Beniuk, V.O., Medved, V.I., Nikoniuk, T.R., & Koval, S.D. (2010). Profilaktyka uskladnen varykoznoy khvoroby u porodilei [Prevention of complications of varicose veins in pregnant women]. *Zdorovye zhenshchiny – Women's Health*, 8 (54), 84-87 [in Ukrainian].
30. Savelyev, V.S. (2013). Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskikh zabolevaniy ven [Russian clonical recommendations on diagnosis and treatment of chronic diseases of veins]. *Flebologiya – Phlebology*, 2, 2 [in Russian].
31. Vanscheidt, W., Heidrich, H., Junger, M., & Rabe, E. (2000). Guidelines for testing drugs for chronic venous insufficiency. *VASA*, 29, 274-278.
32. Steins, A., & Junger, M. (2000). Physical therapy in patients with chronic venous insufficiency. *Phlebologie*, 29, 48-53.
33. Veverkova, L., Jedika, V., & Wechsler, J. (2006). Analysis of the various procedures used in great saphenous vein surgery in the Czech Republic and benefit of Daflon 500 mg on postoperative symptoms. *Phlebology*, 13, 195-201.
34. Krasinski, Z., Sajdak, S., Staniszewski, R., Dzieciuchowicz, L., Szperek, D., Krasinska, B., ... & Majewski, W. (2006). Pregnancy as a risk factor in development of varicose veins in women. *Gynecol Pol.*, 77 (6), 441-449.
35. Artymchuk, N.V. (2007). Varikoznoye rasshireniye ven organov malogo taza [Varicose veins of the pelvic organs]. *Ros. vest. akush.-ginekologa – Russian West Obstet.-Gynecologists*, 6, 74-77 [in Russian].
36. Shvalb, P.G. (2005). *Voprosy angiologii sosudistoy i operativnoy khirurgii [Questions of angiology of vascular and operative surgery]*. Ryazan [in Russian].
37. Reznichenko, G.I., & Antonyuk, I.A. (2004). Profilaktyka tromboembolicheskikh oslozhneniy u beremennykh gruppy riska Trombozy v klinicheskiy praktitke: profilaktyka, diagnostika, lecheniya]. [Prevention of thromboembolic complications in pregnant women at risk. Thrombosis in clinical practice: prevention, diagnostics, treatment]. *Proceedings of the I Ukrainian Conference*, 150-152 [in Russian].
38. Messas, E., Wahl, D., & Pernod, G. (2016). Management of deep-vein thrombosis : A 2015 update. *J. Mal. Vasc.*, 41 (1), 42-50. doi: 10.1016/j.jmv.2015.07.105.
39. Rodriguez-Nora, B., & Álvarez-Silvares, E., (2017). Actualización del tratamiento de la insuficiencia venosa en la gestación An update on the treatment of venous insufficiency in pregnancy *Medicina de Familia. Semergen*, 44, 4, 262-269. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2017.11.003>.
40. MBB Chir, J.T., Hicks, C.W., & Heller, J.A. (2018). The hemodynamic effects of pregnancy on the lower extremity venous system. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 6, 246-255. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.08.001>.
41. Mandyz, S., Ada, F., Ada, Y. (2018). The level of awareness and the attitude of patients recommended for use of compression stockings in Turkish society, and investigation of the factors affecting their use. *Patient Prefer Adherence*, 12, 399-407.
42. Romanchuk, L.I., & Malanchyn, I.M. (2009). Profilaktyka uskladnen khronichnoi venoznoi nedostatnosti u vahitnykh [Prevention of complications of chronic venous insufficiency in pregnant women]. *Zdorovye zhenshchiny – Health of a Woman*, 3 (39), 70-73 [in Ukrainian].
43. Malei, M. (2013). Khronichna venozna nedostatnist v zoni ryzyku [Chronic venous insufficiency in the risk zone]. *Meditsinskye aspekty zdorovya zhenshchiny – Medical Aspects of Women's Health*, 4 (68), 46-49 [in Ukrainian].
44. Vorobyev, V.V., Abashin, V.G., Butilo, I.I., & Petrov, V.V. (2009). Khirurgicheskoye lecheniye varikoznoy bolezni u beremennykh [Surgical treatment of varicose veins in pregnant women]. *Ambulatornaya khirurgiya – Outpatient Surgery*, 3-4 (35-36).
45. Novikov, K.V. (2001). Khirurgicheskoye lecheniye varikoznoy bolezni ven nizhnikh konechnostey u beremennykh [Surgical treatment of varicose veins of lower extremities in pregnant women]. *Ambulatornaya khirurgiya – Outpatient Surgery*, 2 (2), 37-38 [in Russian].
46. Gurtovoy, B.L., & Grashchenkova, Z.P. (1977). Varikoznoye rasshireniye ven u beremennykh [Varicose veins in pregnant women]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 5, 61-63 [in Russian].
47. Krylov, A.Yu., Shuludko, A.M., & Khmyrova, S.Ye. (2008). Sovremennyye tendentsii i prognozirovaniye rezultatov lecheniya bolnykh s neoslozhnennymi formami varikoznoy bolezni nizhnikh konechnostey [Current trends and prediction of treatment outcomes in patients with uncomplicated forms of lower limb varicose veins]. *Flebologiya – Phlebology*, 2, 37-45 [in Russian].
48. Zolotukhin, I.A., Bogachev, V.Yu., Kuznetsov, A.N., & Kiriyyenko, A.I. (2008). Nedostatochnost perforantnykh ven: kriterii i chastota vyyavleniya [Perforating venous insufficiency: criteria and frequency of detection]. *Flebologiya – Phlebology*, 2, 1, 21-26 [in Russian].
49. Nazarova, I.B., Samiilenko, V.B., Mushtenko, N.P., & Shembieliev, I.H. (2012). *Patolohichne i operatyvne akusherstvo*

[*Pathological and operative obstetrics*]. Baskakova, P.M. (Ed.). Kyiv: VSV Medytsyna [in Ukrainian].

50. Perrin, M. (2004). Varikoznaya bolezn nizhnikh konechnostey: endovazalnaya lazernaya i radiochastotnaya koagulyatsiya. Obzor sovremennoy literatury [Varicose disease of the lower extremities: endovasal laser and radiofrequency coagulation. Review of modern literature]. *Flebologiya – Phlebology*, 7, 39 [in Russian].

51. Merchant, R., & Jolley, D. (2008). Factors affecting the risk of deep venous occlusion after ultrasound-guided sclerotherapy for varicose veins. *European J. Vasc. and Endovasc. Surg.*, 36, 5, 602-605.

52. Villavicencio, L. (2002). Khirurgicheskoye lecheniye pervichnogo varikoznogo rasshireniya ven nizhnikh konechnostey: proshloye i nastoyashcheye [Surgical treatment of primary varicose veins of the lower extremities: past and present]. *Flebolimfologiya – Phlebolympology*, 15, 3-11 [in Russian].

53. Niswander, K., Leyzerovich, G., & Evans, A. (1999). *Akusherstvo: Spravochnik Kaliforniyskogo universiteta [Obstetrics: Directory of the University of California]*. Moscow: Praktika [in Ukrainian].

54. Gibbs, Ch.P., & Hawkins, J.L. (2008). Anesteziya u beremennykh s neakusherskoy patologiyey [Anesthesia in pregnant women with non-obstetric pathology]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy – Medicine of Emergency Conditions*, 4 (17), 34-40 [in Russian].

55. Astakhov, V.A., Svirido, S.V., & Malyshev, A.A. (2014). Modifikatsiya vizualno-analogovoy shkaly dlya otsenki bolevogo sindroma posle obshirnykh abdominalnykh operatsiy [Modification of the visual analogue scale to assess pain after extensive abdominal operations]. *Regionalnaya anesteziya i lecheniye ostroy boli – Regional Anesthesia and Treatment of Acute Pain*, U11, 1, 26-30 [in Russian].

56. Jensen, M.P., Chen, C., & Brugger, F.M. (2003). Interpretation of visual analog scale ratings and change scores. a

reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J. Pain*, 4 (7), 407-414.

57. Anokhin, P.K. (1975). *Uzlovyye voprosy teorii funktsionalnoy sistemy [Key questions of the theory of a functional system]*. Moscow: Nauka [in Russian].

58. Skrypnikov, A.M., Herasymenko, L.O., & Isakov, R.I. (2017). *Perynatalna psykholohiia [Perinatal psychology]*. Kyiv: Vydavnychiy dim Medknyha [in Ukrainian].

59. Ancheva, I.A. (2017). Profilaktyka stresu pid chas vahitnosti ta polohiv [Prevention of stress during pregnancy and childbirth]. *Zdorovye zhenshchiny – Women's Health*, 5 (12), 32-34 [in Ukrainian].

60. Zaporozhan, V.M., & Sazonov, O.V. (2012). Profilaktyka stresu u vahitnykh zhinok [Pregnancy stress in pregnant women]. *Aktualnye problemy transportnoy medytsyny – Actual Problems of Transport Medicine*, 1 (27), 105-109 [in Russian].

61. Dubosossarskaya, Yu.A., Dubossarskaya, Z.M., Zakharchenko, L.G., & Borovkova, L.G. (2014). Problemy reproduktivnogo zdorovya s pozitsii perinatalnoy psikhologii [Reproductive health problems from the perspective of perinatal psychologists]. *Zbirnyk naukovykh prats asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy – Collection of Scientific Papers of the Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine*, ½ (33/34), 129-133 [in Russian].

62. McLeot, R., Fitzgerald, W., & Sarr, M. (2005). McLeot R. Members of the Evidence Based Reviews in Surgery, Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons Evidence based Reviews in Surgery. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Canadian Journal of Surgery Journal Canadien de Chirurgie*, 48 (5), 409-411.

63. Ljungqvist, O., & Soreide, E. (2003). Preoperative fasting. *Br. J. Surg.*, 90 (4), 400-406.

64. Sipos, P., & Ondrejka, P. (2007). "Fast-track" colorectal surgery. *Hungarian Medical Journal*, 1, 2, 165-174.

Отримано 01.02.19

УДК 618.177[618.12-007.274+616.381]:311.14
DOI 10.11603/24116-4944.2019.1.10153

©О. В. Багатько

Медичний центр «Мати та дитина», Київ

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТОК ІЗ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ БЕЗПЛІДДЯМ У ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ

Мета дослідження – вивчити якість життя жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям у процесі КСО.

Матеріали та методи. Для вирішення поставленої мети проведено обстеження 250 жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям, які були розподілені на дві групи й відрізнялися лише використаним препаратом для КСО. Оцінку якості життя виконували з використанням опитувача «SF-36» та міжнародної анкети FertiQoL (2008).

Результати дослідження та їх обговорення. Оцінка якості життя за допомогою опитувача «SF-36» показала, що до початку лікування безпліддя в жінок із трубно-перитонеальним безпліддям вона була досить низькою, в першу чергу, за рахунок психологічного компонента здоров'я. Вивчення якості життя при використанні опитувача FertiQoL показала, що найбільше страждала якість життя в жінок із безпліддям у соціальній сфері. Повторне опитування пацієнток із безпліддям проводилося на 5 день після ембріотрансферу. У фізичному компоненті якості життя вірогідно змінився лише показник рольового функціонування: у групі порівняння він став вірогідно меншим, як відносно вихідного стану, так і порівняно з основною групою. Аналіз результатів інтерв'ювання жінок із використанням опитувача FertiQoL у динаміці КСО показав, що відбулося покращення якості життя у сфері емоцій в основній групі.

Висновок. Хоча в цілому якість життя в процесі лікування суттєво не змінилась, при використанні пролонгованого препарату для КСО терапія суб'єктивно пацієнтками переносилася краще.

Ключові слова: трубно-перитонеальне безпліддя; якість життя; контрольована стимуляція овуляції.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОК С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

Цель исследования – изучить качество жизни женщин репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным бесплодием в процессе КСО.

Материалы и методы. Для решения поставленной цели проведено обследование 250 женщин репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным бесплодием, которые были разделены на две группы и отличались лишь использованным препаратом для КСО. Оценку качества жизни проводили с использованием опросника «SF-36» и международной анкеты FertiQoL (2008).

Результаты исследования и их обсуждение. Оценка качества жизни с помощью опросника «SF-36» показала, что до начала лечения бесплодия у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием она была достаточно низкой, в первую очередь, за счет психологического компонента здоровья. Изучение качества жизни при использовании опросника FertiQoL показала, что больше всего страдало качество жизни у женщин с бесплодием в социальной сфере. Повторный опрос пациенток с бесплодием проводился на 5 день после эмбриотрансфера. В физическом компоненте качества жизни достоверно изменился лишь показатель ролевого функционирования: в группе сравнения он стал достоверно меньше, как относительно исходного состояния, так и по сравнению с основной группой. Анализ результатов интервьюирования женщин с использованием опросника FertiQoL в динамике КСО показал, что произошло улучшение качества жизни в сфере эмоций в основной группе.

Вывод. Хотя в целом качество жизни в процессе лечения существенно не изменилось, при использовании пролонгированного препарата КСО терапия субъективно пациентками переносилась лучше.

Ключевые слова: трубно-перитонеальное бесплодие; качество жизни; контролируемая стимуляция овуляции.

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH TUBOPERITONEAL INFERTILITY DURING THE TREATMENT

The aim of the study – to learn the quality of life of reproductive age women with tubal-peritoneal infertility in the process of COS.

Materials and Methods. To achieve this goal, there was carried out a survey of 250 reproductive age women with tuboperitoneal infertility, who were divided into two groups and differed only by the used preparation for COS. The quality of life was assessed using the "SF 36" questionnaire and the "FertiQoL" international questionnaire (2008).

Results and Discussion. Evaluation of the quality of life using the "SF 36" questionnaire showed that before the onset of infertility treatment in women with tuboperitoneal infertility it was rather low, primarily due to the psychological component of health. A study of the quality of life using the FertiQoL questionnaire showed that the social component of quality of life of women with sterility suffered most of all. Repeated survey of patients with infertility was conducted on day 5 after embryo transfer. Only the indicator of role functioning reliably changed in the physical component of the quality of life: in the comparison group it became significantly less, both in relation to the initial state and in comparison with the main group. Analysis of the results of interviewing women using the FertiQoL questionnaire in the dynamics of COS showed that there was an improvement in the quality of life in the field of emotions in the main group.

Conclusion. Although, in general, the quality of life did not change significantly in the dynamics of treatment, therapy when using the prolonged preparation for COS was subjectively tolerated by patients better.

Key words: tubal-peritoneal infertility; quality of life; controlled ovulation stimulation.

ВСТУП. Народження дитини – одне з природних людських бажань, яке є обов'язковим для виживання людського виду. За оцінками, в усьому світі 72,4 мільйона пар мають первинне або вторинне безпліддя [1]. Показники безпліддя в різних країнах коливаються в межах 5–30 % [2]. Причиною безплідного шлюбу в 40–50 % випадків є патологія репродуктивної системи в одного з партнерів, рідше – в 25–30 % в обох [3]. Захворювання труб у структурі жіночого безпліддя складають від 29,5 до 83 % [4]. При первинному безплідді частота ураження маткових труб становить 29,5–70 %, при вторинному – 42–83 % [5]. Іншими словами, трубно-перитонеальна форма безпліддя є найбільш розповсюдженою причиною відсутності можливості в жінки завагітніти.

Безпліддя індукує численні психологічні, економічні, етичні та культурні наслідки, які призводять до зменшення впевненості в собі, та якість життя [6]. Само по собі та пов'язані з ним діагностичні або терапевтичні заходи, які включають фармакологічне лікування (пероральне/парентеральне введення препаратів), внутрішньоматкове або екстракорпоральне запліднення накладають тяжкий тягар на постраждалі пари.

Відповідно до керівних принципів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), «якість життя – це сприйняття індивідуумами своєї позиції в житті в контексті культурних та ціннісних систем, у яких вони живуть» [7]. Велика кількість досліджень присвячена вивченню якості життя безплідних пар. Згідно з літературою, безпліддя негативно впливає на якість життя і призводить до психологічних проблем, таких, як тривога, депресія, розчарування, ізоляція, порушення ідентичності та відсутність тяжіння [8–10]. У той же час майже не існує досліджень, які б вивчали якість життя жінок із безпліддям у процесі лікування та контрольованої стимуляції овуляції (КСО), а також її залежність від препаратів, які використовуються.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчити якість життя жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям у процесі їх лікування методом екстракорпорального запліднення в процесі КСО.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Для вирішення поставленої мети проведено обстеження 250 жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним безпліддям. Жінки методом випадкової вибірки розподілені на дві групи: I (основну, $n=121$) та II (порівняння, $n=129$).

Критеріями включення в дослідження були: вік жінки від 18 до 35 років, наявність виключно трубно-перитонеального фактора безпліддя; відсутність чоловічого фактора безпліддя; відсутність тяжких соматичних захворювань, які можуть впливати на результати стимуляції; відсутність патології ендометрія, яка може впливати на процеси імплантації ембріона; індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 18 кг/м² та ≤ 30 кг/м²; АМГ 3,5 нг/мл; перший цикл ЕКЗ; вага пацієнтки 60 кг та більше. Критерії виключення з дослідження були такі: відмова пацієнток від участі в дослідженні; відсутність комплаєнтності до призначеного лікування; виявлення при обстеженні гострих або підгострих форм запальних захворювань органів малого таза або ІПСШ (включення було можливе після проти-запального лікування); синдром полікістозних яєчників; наявність протипоказань до використання будь-якого з препаратів, які використовуються в циклах стимуляції,

або алергія на них; менше 4 та більше 15 антральних фолікулів.

Оцінку якості життя виконували з використанням опитувача «SF-36 Health Status Survey» [11]. «SF-36» відноситься до неспецифічних опитувачів для оцінки якості життя (ЯЖ), він широко поширений у США і країнах Європи при проведенні досліджень якості життя. 36 пунктів опитувача згруповані у вісім шкал: фізичне функціонування, рольова діяльність, тілесний біль, загальне здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, емоційний стан і психічне здоров'я. Показники кожної шкали варіюють між 0 і 100, де 100 являє повне здоров'я, всі шкали формують два показники: душевне і фізичне благополуччя [12]. Результати представляються у вигляді оцінок у балах за 8 шкалами, складених таким чином, що більш висока оцінка вказує на більш високий рівень ЯЖ. Кількісно оцінюються такі показники: фізичне функціонування; рольове функціонування, обумовлене фізичним станом; інтенсивність болю і його вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю; загальний стан здоров'я; життєва активність; соціальне функціонування; рольове функціонування; психічне здоров'я. Шкали групуються у два показники «фізичний компонент здоров'я» та «психологічний компонент здоров'я».

Враховуючи те, що опитувач SF-36 не враховує деяких аспектів життя, психологічного стану і впливу лікування у жінок із безпліддям на соціальний стан, Європейським товариством репродукції людини та ембріології та Американським товариством репродуктивної медицини для визначення якості життя безплідних жінок розроблена міжнародна анкета «Фертильність та якість життя» (Fertility Quality of Life) (2008) [13]. Анкета оцінює, зокрема, вплив безпліддя на самооцінку, емоції, загальний стан здоров'я, стосунки у шлюбі та соціальні взаємовідносини, роботу та майбутні плани на життя. FertiQoL організовано таким чином: має два окремих елементи, які охоплюють загальну оцінку фізичного здоров'я, решта 34 пункти структуровані як основний розділ, що стосується якості особистого та міжособистісного життя («Core FertiQoL») та має додатковий розділ, що стосується якості лікування життя («Лікування FertiQoL»).

«Лікування FertiQoL» має десять позицій, які оцінюють якість життя під час лікування, що включає в себе будь-яке медичне втручання або консультацію відповідно до умов лікування (6 пунктів) та переносимість лікування (4 пункти). Цей розділ розроблений для оцінки якості лікування та взаємодії з медичним персоналом, а також переносимості лікування, оцінює досвід психічних та фізичних симптомів та порушення щоденного життя внаслідок лікування.

Отже, на початку дослідження нами з вказаного опитувача було взято лише основний розділ, а після закінчення лікування – обидва.

Обробку даних проводили з використанням методів варіаційної статистики, χ^2 -критерію і точного критерію Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Оцінка якості життя за допомогою опитувача «SF-36 Health Status Survey» показала, що до початку лікування безпліддя в жінок із трубно-перитонеальним безпліддям вона суттєво не відрізнялася між групами та загалом була

досить низькою й складала (58,42±2,18) та (54,47±1,85) бала (табл. 1, p>0,05).

Якість життя була низькою, в першу чергу, за рахунок психологічного компонента здоров'я ((33,72±2,34) бала в групі I та (37,56±2,03) бала в групі II, p>0,05). Причому, якщо життєва активність перевищувала 50 балів (54,27±2,31 та 57,19±2,25 відповідно по групах, p>0,05), то оцінки за розділами соціального функціонування, емоційного компонента та психічного здоров'я склали лише 44,83±1,67 та 41,79±2,11; 22,56±3,24 та 24,39±3,31; 38,72±1,68 та 34,49±2,24 відповідно до розділів (p>0,05). Треба відзначити, що найнижчі оцінки були за розділом емоційного функціонування, тобто наявність проблеми з фертильністю значно впливала на емоційний стан обстежених жінок.

Опитані пацієнтки мали досить високі оцінки за шкалами фізичного функціонування ((75,43±3,15) та (71,18±2,69) бала відповідно по групах, p>0,05), загального стану здоров'я ((81,65±2,29) та (84,21±1,97) бала, p>0,05) й інтенсивності болю ((86,37±3,25) та (81,49±2,79) бала, p>0,05). Найнижча оцінка в розділі фізичного компонента здоров'я була за шкалою рольового функціонування ((69,28±2,68) й (65,83±3,15) бала відповідно, p>0,05).

Таким чином, фізичний компонент здоров'я в цілому склав (77,34±3,16) та (74,55±2,58) бала (p>0,05). Отримані дані вказують на хороший загальний стан здоров'я опитаних жінок і відсутність негативного впливу його на загальну якість їх життя.

Отже, базова оцінка якості життя пацієнток із трубно-перитонеальним безпліддям показала її зниження за рахунок психологічного компонента здоров'я. Можна припустити, що наявність проблем із фертильністю впливає на психологічний стан жінок, а це відбивається на їх якості життя.

Анкета «Фертильність та якість життя» (Fertility Quality of Life) (2008) [13] оцінює вплив безпліддя на самооцінку, емоції, загальний стан здоров'я, стосунки у шлюбі та соціальні взаємовідносини, роботу та майбутні плани на життя. Опитування пацієнток проводилося до початку лікування та по закінченні циклу стимуляції КОС на п'ятий день після ембріотрансферу.

Основна частина опитувача містить 4 групи питань. Окремо є два запитання: «Як Ви оцінюєте стан Вашого здоров'я?» та «Чи задоволені Ви якістю Вашого життя?». Більшість опитаних жінок оцінила своє здоров'я як «хороше» (80,17 % та 71,32 % відповідно по групах, p>0,05), а кожна п'ята – «не хороше/не погане» (19,83 % та 28,68%, p>0,05). Жодна не відповіла – «погане», «дуже погане» або «дуже хороше». Тобто, в цілому, середній бал суб'єктивної оцінки стану свого здоров'я жінками з безпліддям склав 70,04±4,25 в групі I та 67,83±3,15 в групі II (табл. 2, p>0,05).

У той же час суб'єктивна задоволеність якістю життя в них була значно нижчою: (40,50±1,25) та (41,28±2,12) бала відповідно по групах (p>0,05). Значна частка жінок відповіла на запитання «щось середнє» (61,98 % та 65,12 %, p>0,05), а інша частина «незадоволена» (38,02 % та 34,88 %, p>0,05).

Таблиця 1. Загальна якість життя обстежених пацієнток із трубно-перитонеальним безпліддям у динаміці лікування

Показник	Група I, n=121		Група II, n=129	
	до КОС	після КОС	до КОС	після КОС
Фізичне функціонування	75,43±3,15	71,18±2,56	71,18±2,69	67,29±3,04
Рольове функціонування	69,28±2,68	67,45±2,19 ²	65,83±2,15	56,23±1,57 ¹
Інтенсивність болю	86,37±3,25	82,61±2,83	81,49±2,79	79,55±2,43
Загальний стан здоров'я	81,65±2,29	79,83±3,46	84,21±1,97	80,32±2,19
Фізичний компонент здоров'я	77,34±3,16	74,18±2,59	74,55±2,58	70,32±2,46
Життєва активність	54,27±2,31	57,33±3,12	57,19±2,25	59,106±3,42
Соціальне функціонування	44,83±1,67	46,02±2,85	41,79±2,11	44,36±2,54
Емоційне функціонування	22,56±3,24	41,35±2,67 ¹	24,39±3,31	38,25±2,26 ¹
Психічне здоров'я	38,72±1,68	39,22±3,17	34,49±2,24	37,12±3,31
Психологічний компонент здоров'я	33,72±2,34	45,86±2,59 ¹	37,56±2,03	44,61±2,42 ¹
Якість життя	58,42±2,18	60,31±2,73	54,47±1,85	57,23±3,17

Примітка. ¹ – різниця вірогідна відносно вихідного стану, p<0,05; ² – різниця вірогідна відносно групи II, p<0,05.

Таблиця 2. Показники якості життя обстежених пацієнток із трубно-перитонеальним безпліддям за FertiQoL у динаміці КОС

Показник	Група I, n=121		Група II, n=129	
	до КОС	після КОС	до КОС	після КОС
Емоції	50,05±2,07	58,43±1,65 ¹	54,17±2,10	57,83±1,38
Психічне та фізичне здоров'я	62,70±2,25	66,81±1,28 ²	58,33±2,07	54,71±1,29
Стосунки	62,50±2,45	65,07±1,79	66,70±2,54	67,24±2,43
Соціальна сфера	45,83±3,32	48,51±3,45	37,50±3,65	42,47±3,16
Якість життя в цілому	56,25±2,75	60,79±2,23	54,17±3,15	54,85±2,42

Примітка. ¹ – різниця вірогідна відносно вихідного стану, p<0,05; ² – різниця вірогідна відносно групи II, p<0,05.

Оцінка відповідей опитувача FertiQoL показала подібні відповіді. Якість життя в емоціональній сфері склала (50,05±2,07) та (54,17±2,10) бала ($p>0,05$). Треба відзначити, що найнижчі оцінки в даному розділі були на запитання «Чи роблять Вас дратівливою проблеми з фертильністю?». Більшість жінок відповіла, що вони їх дуже сильно дратують. Фізичне та психологічне здоров'я було оцінено опитаними досить високо, середній бал склав 66,70±1,25 та 58,33±1,07 відповідно по групах ($p>0,05$). Найнижчі оцінки були на запитання «Чи відчуваєте Ви стомлення через проблеми з фертильністю?». Значна частка пацієнток відповіла «в деякій мірі».

Подібні результати були отримані на запитання щодо стосунків у парі ((62,50±2,45) та (66,70±2,54) бала, $p>0,05$). Найнижчий бал отримано на запитання: «Чи важко Вам говорити з Вашим партнером про свої почуття у зв'язку з безпліддям?». Основна маса опитаних вважала, що їм важко обговорювати цю проблему з чоловіком (відповідь на запитання була «дуже сильно»).

Найбільше страждала якість життя в жінок із безпліддям у соціальній сфері. Середня оцінка була нижче 50 балів (45,83±3,32 та 37,5±3,65, $p>0,05$). Вони вважали, що сім'я не розуміє, що вони відчувають та відчували тиск оточення щодо необхідності народити дитину.

Отже, загальна оцінка якості життя в жінок із трубно-перитонеальним безпліддям виявилася досить низькою і склала (56,25±2,75) та (54,17±3,15) бала відповідно по групах ($p>0,05$).

Таким чином, оцінка якості життя при використанні опитувачів SF-36 та FertiQoL виявилася подібною, але за другим опитувачем вона була дещо нижчою.

Повторне опитування пацієнток із безпліддям проводилося на 5 день після ембріотрансферу. Треба відзначити, що оцінки опитувача SF-36 за всіма шкалами розділу фізичного здоров'я дещо знизились (табл. 3), але за розділами фізичного функціонування (з (75,43±3,15) до (71,18±2,56) та з (71,18±2,69) до (67,29±3,04) бала відповідно у групах I та II), інтенсивності болю (з (86,37±3,25) до (82,61±2,83) та з (81,49±2,79) до (79,55±2,43) бала) і загального стану здоров'я (з (81,65±2,29) до (79,83±3,46) та з (84,21±1,97) до (70,32±2,46) бала) це зниження було несуттєвим ($p>0,05$). Тоді як показник рольового функціонування у групі порівняння став вірогідно меншим ((56,23±1,57) бала), як відносно вихідного стану ((65,83±2,15) бала), так і порівняно з основною групою ((67,45±2,19) бала, $p<0,05$). Хоча в цілому фізичний компонент здоров'я залишився зіставним як у динаміці, так і між групами ($p>0,05$).

Щодо психологічного компонента здоров'я відбулися протилежні зміни. А саме: зареєстровано тенденцію до підвищення оцінок за всіма шкалами, але за шкалами життєвої активності, соціального функціонування та психічного здоров'я це підвищення не було вірогідним ($p>0,05$). Тоді як за розділом емоційного функціонування відбулося майже двократне підвищення оцінок (з (22,56±3,24) до (41,35±2,67) бала та з (24,39±3,31) до

(38,25±2,26) бала відповідно у групах I та II, $p<0,05$). Треба відзначити, що статистично значущої різниці між показниками в основній та групі порівняння не зареєстровано ($p>0,05$). Це дає змогу припустити, що покращення емоційного стану відбулося за рахунок лікування як такого. Як результат вказаних змін відмічено покращення психологічного компонента якості життя в обох обстежених групах з (33,72±2,34) до (45,86±2,59) бала та з (37,56±2,03) до (44,61±2,42) бала відповідно ($p<0,05$).

Незважаючи на поліпшення психологічної складової, якість життя пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям у динаміці КСО у цілому не змінилась, хоча відмічено незначне її покращення з (58,42±2,18) до (60,31±2,73) бала та з (54,47±1,85) до (57,23±3,17) бала відповідно по групах ($p>0,05$).

Аналіз результатів інтерв'ювання жінок із використанням опитувача FertiQoL у динаміці КСО (табл. 4) показав, що, хоча в цілому якість життя не змінилась ((56,25±2,75) бала до КСО та (60,79±2,23) бала – після в I групі, й 54,17±3,15 та 54,85±2,42 – в II, $p>0,05$), але відбулися вірогідні зміни за деякими шкалами.

Так, відбулося покращення якості життя у сфері емоцій в обох групах (з (50,05±2,07) до (58,43±1,65) бала та з (54,17±2,10) до (57,83±1,38) бала відповідно у групах I та II), але вірогідним воно виявилось лише в основній групі ($p<0,05$), тоді як статистично значущої різниці між обстеженими групами після КСО не зареєстровано ($p>0,05$). Цікаві результати отримані за розділом психічного та фізичного здоров'я, а саме: в основній групі зареєстровано незначне збільшення оцінки за вказаним розділом (з (62,70±2,25) до (66,81±1,28) бала, $p>0,05$), тоді як у групі порівняння вона не вірогідно зменшилась (з (58,33±2,07) до (54,71±1,29) бала, $p>0,05$). Вказані зміни призвели до того, що показники за розділом психічного та фізичного здоров'я між групами після КСО стали статистично значуще відрізнятися ($p<0,05$).

У соціальній сфері та стосунках між партнерами істотних змін не відбулося ($p>0,05$), хоча відмічена тенденція до збільшення оцінок за цими показниками (з (45,83±3,32) до (48,51±3,45) бала в соціальній сфері в групі I та з (37,50±3,65) до (41,47±3,16) бала – в групі II; з (62,50±2,45) до (65,07±1,79) бала у сфері стосунків у групі I та з (66,70±2,54) до (67,24±2,43) бала – в групі II).

ВИСНОВКИ. Аналіз якості життя пацієнток із трубно-перитонеальним безпліддям показав, що вона в цілому в них досить низька, але в процесі лікування відбувається її покращення в емоційній сфері, але в жінок, яким для стимуляції овуляції використовувалися щодобові ін'єкції препаратів, відмічається погіршення рольового функціонування. Тобто, хоча в цілому якість життя в процесі лікування суттєво не змінилась, при використанні пролонгованого препарату для КСО терапія суб'єктивно пацієнтками переноситься краще.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Проведене дослідження показало необхідність більш детального вивчення переносимості контрольованої стимуляції супероуляції при використанні різних препаратів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care/ J. Boivin, L. Bunting, J. A. Collins, K. G. Nygren// *Hum Reprod.* – 2007. – Vol. 22 (6). – P. 1506–1512.
2. Larsen U. Primary and secondary infertility in sub-Saharan Africa / U. Larsen // *Int. J. Epidemiol.* – 2000. – Vol. 29 (2). – P. 285–291.
3. Авраменко Н. В. Вспомогательные репродуктивные технологии / Н. В. Авраменко // *Запорожский медицинский журнал.* – 2014. – № 3 (84). – С. 95–100.
4. Клиническая практика в репродуктивной медицине : руководство для врачей / под ред. В. Н. Локшина, Т. М. Джусубалиевой. – Алматы : MedMedia Казахстан, 2015. – 464 с.
5. Гинекология : учебник / под ред. В. Е. Радзинского, А. М. Фука. – М. : ГЭОТАР Медиа, 2014. – 1000 с.
6. Forouhari S. A survey of psychosexual disorders in infertile women referred to the Zeinabiee Infertility Center of Shiraz University of Medical Sciences / S. Forouhari, S. Z. Ghaemi // *Res. J. Biol. Sci.* – 2013. – Vol. 8 (4). – P. 99–103.
7. Impact of infertility on quality of life, marital adjustment, and sexual function / M. Monga, B. Alexandrescu, S. E. Katz [et al.] // *Urology.* – 2004. – Vol. 63 (1). – P. 126–130.
8. Jun Chi H. Psychological distress and fertility quality of life (FertiQoL) in infertile Korean women: The first validation study of Korean FertiQoL / Chi H. Jun, I. H. Park, H. G. Sun [et al.] // *Clin. Exp. Reprod. Med.* – 2016. – Vol. 43 (3). – P.174–180.
9. Quality of life and its related factors in infertile couples / A. Keramat, S. Z. Masoomi, S. A. Mousavi // *J. Res. Health Sci.* – 2014. – Vol. 14 (1). – P. 57–63.
10. A survey of relationship between anxiety, depression and duration of infertility / F. Ramezanzadeh, M.M. Aghssa, N. Abedinia [et al.] // *BMC Womens Health.* – 2004. – Vol. 4 (1). – P. 9.
11. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J. E. Ware, K. K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek // *The Health Institute, New England Medical Center.* – Boston, Mass. – 1993.
12. Исследование качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью / А. О. Недошивин, А. Э. Кутузова, Н. Н. Петрова [и др.] // *Сердечная недостаточность.* – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 45–51.
13. Boivin J. The fertility quality of life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties / J. Boivin, J. Takefman, A. Braverman // *Human Reproduction.* – 2011. – Vol. 26, No. 8. – P. 2084–2091.

REFERENCES

1. Boivin, J., Bunting, L., Collins, J.A., & Nygren, K.G. (2007). International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum. Reprod.*, 22 (6), 1506-1512.
2. Larsen, U. (2000). Primary and secondary infertility in sub-Saharan Africa. *Int. J. Epidemiol.*, 29 (2), 285-291.
3. Avramenko, N.V. (2014). Vspomogatelnyye reprodukivnyye tekhnologii [Assisted reproductive technologies]. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal – Zaporozhye Medical Journal*, 3 (84), 95-100 [in Russian].
4. Lokshin, V.N., & Dzhusubaliyeva, T.M. (Eds.). (2015). *Klinicheskaya praktika v reproduktivnoy meditsine: rukovodstvo dlya vrachey [Clinical practice in reproductive medicine: a guide for doctors]*. Almaty: MedMedia Kazakhstan [in Russian].
5. Radzinskiy, V.Ye., & Fuks, A.M. (Eds.). (2014). *Ginekologiya: uchebnyk [Gynecology: a textbook]*. Moscow: GEOTAR Media [in Russian].
6. Forouhari, S., & Ghaemi, S.Z. (2013). A survey of psychosexual disorders in infertile women referred to the Zeinabiee Infertility Center of Shiraz University of Medical Sciences. *Res. J. Biol. Sci.*, 8 (4), 99-103.
7. Monga, M., Alexandrescu, B., Katz, S.E., Stein, M., & Ganiats, T. (2004). Impact of infertility on quality of life, marital adjustment, and sexual function. *Urology*, 63 (1), 126-130.
8. Jun Chi, H., Park, I.H., Sun, H.G., Kim, J.W., & Lee, K.H. (2016). Psychological distress and fertility quality of life (FertiQoL) in infertile Korean women: The first validation study of Korean FertiQoL. *Clin. Exp. Reprod. Med.*, 43 (3), 174-180.
9. Keramat, A., Masoomi, S.Z., Mousavi, S.A., Poorolajal, J., Shobeiri, F., & Hazavhei, S.M. (2014). Quality of life and its related factors in infertile couples. *J. Res. Health Sci.*, 14 (1), 57-63.
10. Ramezanzadeh, F., Aghssa, M.M., Abedinia, N., Zayeri, F., Khanafshar, N., Shariat, M. et al. A survey of relationship between anxiety, depression and duration of infertility. *BMC Women's Health*, 4 (1), 9.
11. Ware, J.E., Snow, K.K., Kosinski, M., & Gandek, B. (1993). *SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide*. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.
12. Nedoshivin, A.O., Kutuzova, A.E., Petrova, N.N., Varshavskiy, S.Yu., & Perepech, N.B. (2000). Issledovaniye kachestva zhizni i psikhologicheskogo statusa bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu [Study of the quality of life and psychological status of patients with chronic heart failure]. *Serdechnaya nedostatochnost – Heart Failure*, 1 (4), 45-51 [in Russian].
13. Boivin, J., Takefman, J., & Braverman, A. (2011). The fertility quality of life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties. *Human Reproduction*, 26 (8), 2084-2091.

Отримано 05.02.19

©А. М. Бербець

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

РОЗЛАДИ СНУ ТА ЗМІНИ КОНЦЕНТРАЦІЙ МЕЛАТОНІНУ В СЛИНІ У ВАГІТНИХ ІЗ ПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, РЕАЛІЗОВАНОЮ У ВИГЛЯДІ ЗАТРИМКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОСТУ ПЛОДА

Мета дослідження – вивчити причини виникнення, термін появи та характер розладів сну, а також зміни добових концентрацій мелатоніну в слині у вагітних із затримкою внутрішньоутробного росту плода.

Матеріали та методи. Проведено анкетування 80 жінок із плацентарною недостатністю (ПН), реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного росту (ЗВУР) плода II-III ступеня в терміні вагітності 30–36 тижнів (дослідна група), і 30 жінок без ознак затримки внутрішньоутробного росту плода або плацентарної недостатності (контрольна група). Вагітним ставилися питання про термін, у якому з'являлися скарги на порушення сну, характер розладів сну, частоту епізодів порушень сну (скільки разів на тиждень відзначали подібний стан). Також ми проводили кількісне визначення рівнів мелатоніну в слині у 22 жінок із групи вагітних із плацентарною недостатністю. Контрольною групою виступили 10 вагітних із групи з неускладненим перебігом вагітності. Окрім того, ми проводили дослідження рівнів мелатоніну в слині у 14 здорових невагітних жінок. Рівні мелатоніну слини визначали о 3:00 та о 6:00 з використанням діагностичного набору Melatonin ELISA виробництва фірми IBL (Німеччина). Статистичну обробку результатів було проведено за допомогою критерію Mann-Whitney для малих вибірок із використанням програмного пакета MedCalc.

Результати дослідження та їх обговорення. Анкетування показало, що вагітні з плацентарною недостатністю у 86 % випадків починають відмічати погіршення сну в терміні вагітності 12–22 тижні (здорові вагітні – переважно після 30 тижнів, 57 % випадків), а також частіше прокидаються 2 і більше разів за ніч (71 % позитивних відповідей, в контролі – 23 %) та 3 і більше разів на тиждень (78 % позитивних відповідей, в контролі – 17 %). У вагітних жінок із плацентарною недостатністю, реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода II-III ступеня, концентрація мелатоніну в слині була вірогідно нижчою, ніж у здорових вагітних. Це справедливо як для забору слини о 3:00 (у групі з ПН 1,75 нг/мл, 95 % довірчий інтервал для медіани 1,30–2,50 нг/мл, у групі здорових вагітних 7,55 нг/мл, 95 % довірчий інтервал для медіани 2,35–8,91 нг/мл), так і для забору слини о 6:00 (в групі з ПН 1,50 нг/мл, 95 % довірчий інтервал для медіани 1,20–2,51 нг/мл, у групі здорових вагітних 4,35 нг/мл, 95 % довірчий інтервал для медіани 1,49–7,66 нг/мл). У вагітних з неускладненим перебігом гестації о 3 год ночі спостерігалася найвища концентрація мелатоніну слини серед трьох порівнюваних груп, зокрема вона була вірогідно вищою, ніж у здорових невагітних (у групі здорових вагітних 7,55 нг/мл, 95 % довірчий інтервал для медіани 2,35–8,91 нг/мл, у здорових невагітних 2,50 нг/мл, 95 % довірчий інтервал для медіани 1,39–2,81 нг/мл).

Висновки. 1. Розлади сну у вагітних із затримкою внутрішньоутробного росту плода настають раніше і мають більш виражений характер порівняно з жінками з нормальними темпами росту плода. 2. Поява скарг на безсоння в другому триместрі вагітності, на нашу думку, може слугувати ранньою діагностичною ознакою формування плацентарної недостатності, що пізніше реалізується у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода. 3. У вагітних жінок із плацентарною недостатністю, реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода II-III ступеня, концентрація мелатоніну в слині о 3 год ночі та о 6 год ранку є вірогідно нижчою, ніж у здорових вагітних.

Ключові слова: розлади сну; плацента; мелатонін; затримка внутрішньоутробного росту плода.

РАССТРОЙСТВА СНА И ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИЙ МЕЛАТОНИНА В СЛЮНЕ У БЕРЕМЕННЫХ С ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, РЕАЛИЗОВАННОЙ В ВИДЕ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Цель исследования – изучить причины возникновения, сроки появления и характер расстройств сна, а также изменения концентраций мелатонина в слюне у беременных с задержкой внутриутробного развития плода.

Материалы и методы. Проведено анкетирование 80 женщин с плацентарной недостаточностью (ПН), реализованной в виде задержки внутриутробного роста (ЗВУР) плода II-III степени в сроке беременности 30–36 недель (основная группа), и 30 женщин без признаков плацентарной недостаточности или ЗВУР (контрольная группа). Беременным задавались вопросы о сроках возникновения жалоб на нарушения сна, характере расстройств сна, частоте эпизодов нарушений сна (сколько раз за неделю отмечалось подобное состояние). Также мы проводили количественное определение уровней мелатонина в слюне у 22 женщин из группы беременных с ПН. Контрольной группой выступили 10 пациенток из группы с неосложненным течением беременности. Кроме того, нами проводились замеры уровней мелатонина в слюне у 14 здоровых небеременных. Концентрации мелатонина определялись в 3:00 и в 6:00 с использованием диагностического набора Melatonin ELISA производства IBL (Германия). Статистическую обработку результатов проводили при помощи критерия Mann-Whitney для малых выборок с использованием программного пакета MedCalc.

Результаты исследования и их обсуждение. Анкетирование показало, что беременные с плацентарной недостаточностью в 86 % случаев начинают испытывать нарушения сна в сроке беременности 12–22 недели (здоровые беременные – преимущественно после 30 недель, 57 % случаев), а также чаще просыпаются 2 и более раза за ночь (71 % положительных ответов, в контроле – 23 %) и 3 и более раза в неделю (78 % положительных ответов, в контроле – 17 %). У беременных с ПН, реализованной в виде ЗВУР II-III степени, концентрация мелатонина в слюне была достоверно ниже, чем у здоровых беременных, как в 3:00 (в группе с ПН 1,75 нг/мл, 95 % доверительный интервал для медианы 1,30–2,50 нг/мл, в группе

здорових вагітних 7,55 нг/мл, 95 % довірительний інтервал для медіани 2,35–8,91 нг/мл), так і в 6:00 (в групі з ПН 1,50 нг/мл, 95 % довірительний інтервал для медіани 1,20–2,51 нг/мл, в групі здорових вагітних 4,35 нг/мл, 95 % довірительний інтервал для медіани 1,49–7,66 нг/мл). У вагітних з неосложненим теченням гестації в 3:00 спостерігалася найбільш висока концентрація мелатоніну в слині середі всіх трьох досліджуваних груп, в частині вона була достовірно вище, ніж у здорових вагітних (в групі здорових вагітних 7,55 нг/мл, 95 % довірительний інтервал для медіани 2,35 – 8,91 нг/мл, у здорових вагітних 2,50 нг/мл, 95 % довірительний інтервал для медіани 1,39–2,81 нг/мл).

Висновки. 1. Розлади сну у вагітних з затримкою внутрішнього розвитку плоду настають раніше і носять більш виражений характер в порівнянні з вагітними з нормальними темпами росту плоду. 2. Появлення скарг на безсонницю во второму триместрі вагітності, по нашому мненню, може служити раннім діагностичним ознакою формування плацентарної недостаточності, пізніше реалізуючоїся в формі затримки внутрішнього розвитку плоду. 3. У вагітних з ПН, реалізованої в формі ЗВУР II-III ступеня, концентрація мелатоніну в слині в 3:00 і в 6:00 достовірно нижче, ніж у здорових вагітних.

Ключові слова: розлади сну; плацента; мелатонін; затримка внутрішнього розвитку плоду.

DISORDERS OF SLEEP AND CHANGES OF CONCENTRATIONS OF MELATONIN IN SALIVA IN PREGNANT WOMEN WITH PLACENTAL INSUFFICIENCY, REALIZED AS INTRAUTERINE FETAL GROWTH RESTRICTION

The aim of the study – to learn the reasons of appearance, terms of manifestation and types of the sleep disorders, as well as changes of the concentrations of melatonin in saliva of pregnant women with intrauterine growth restriction of fetus.

Materials and Methods. 80 pregnant women with placental insufficiency (PI), manifesting as intrauterine fetal growth restriction (IUGR) of II-III degree in the 3rd pregnancy trimester (study group) and 30 women with normal clinical flow of pregnancy (control group) were questioned. They were asked about pregnancy term when the complaints of the sleep disorders were firstly expressed, as well as about types of the sleep disorders and their frequency (in times per week). The concentrations of melatonin in saliva of 22 pregnant women from the group with PI were studied. 10 women with uncomplicated pregnancy were included in the control group. 14 healthy non-pregnant women were also examined in the same way. The levels of melatonin in saliva were studied at 3 am and 6 am using diagnostic kit Melatonin ELISA produced by IBL (Germany). The statistical calculations were performed by Mann-Whitney criteria for small samples using MedCalc software.

Results and Discussion. Questioning showed that pregnant women with IUGR in 86 % cases experience the sleep disorders starting from pregnancy term 12–22 weeks (healthy pregnant women – mostly after 30 weeks, 57 % cases), more commonly wake up 2 or more times per night (71 % of positive answers, in control group – 23 %), and 3 or more times per week (78 % of positive answers, in control group – 17 %). In pregnant women with PI realized as IUGR II-III, concentrations of melatonin in saliva were significantly lowered, comparing to healthy pregnant women, at 3 am (group with PI 1.75 ng/ml, 95 % confidence interval for mediana 1.30–2.50 ng/ml, in the group of healthy pregnant women 7.55 ng/ml, 95 % confidence interval for mediana 2.35–8.91 ng/ml), and at 6 am (group with PI 1.50 ng/ml, 95 % confidence interval for mediana 1.20–2.51 ng/ml, in the group of healthy pregnant women 4.35 ng/ml, 95 % confidence interval for mediana 1.49–7.66 ng/ml). In pregnant women with uncomplicated pregnancy the concentration of melatonin, sampled at 3 am, was considered as the highest among compared groups, f.e. it was significantly higher than in non-pregnant patients (in the group of healthy pregnant women melatonin concentration in saliva was 7.55 ng/ml, 95 % confidence interval for mediana 2.35–8.91 ng/ml, and in pregnant women with non-complicated pregnancy – 2.50 ng/ml, 95 % confidence interval 1.39–2.81 ng/ml).

Conclusions. 1. Sleep disorders in pregnant women with IUGR appear earlier and seem to be more expressed than in pregnant women with normal fetal growth. 2. Expression of the complaints of insomnia, in our opinion, might be considered as an early diagnostic sign of forming of placental insufficiency, which is later realized as IUGR. 3. In pregnant women with PI, realized as IUGR of the II-III degree, concentrations of melatonin in saliva are significantly lower at 3 am and 6 am, comparing to women with non-complicated pregnancy.

Key words: sleep disorders; placenta; melatonin; intrauterine fetal growth restriction.

ВСТУП. На даному етапі розвитку акушерства та гінекології загальноновизнаним вважається факт, що сприятливий перебіг вагітності та її результат безпосередньо залежать від стану здоров'я матері, зокрема її ендокринної системи. Однією з важливих складових цієї системи є шишкоподібна залоза, або епіфіз (pineal gland). Ендокринна функція епіфіза полягає у виділенні мелатоніну та серотоніну. Мелатонін (5-метокси-N-ацетилтриптамін) є сполукою, що належить до класу індолів. Біологічним попередником мелатоніну є незамінна амінокислота триптофан. Мелатонін, на відміну від серотоніну, легко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр [1, 2]. Існує припущення, що цей гормон секретується з епіфіза переважно у спинномозкову рідину [3].

Відомо, що мелатонін відіграє значну роль у розвитку нормальної вагітності, зокрема він сприяє успішній імплантації плідного яйця [3], впливає на пологовий акт

[4], активно продукується трофобластом та плацентою [3, 5], знижує оксидативний стрес [6], зокрема при прееклампсії [2, 7, 8] тощо. Пероральне застосування мелатоніну у вагітних із затримкою внутрішнього росту плоду покращує перинатальні результати [8]. Водночас взаємовідносини між шишкоподібною залозою і трофобластом/ плацентою, як продуцентом мелатоніну, залишаються не до кінця з'ясованими. Також невідомо, чи плацента секретує мелатонін у циркадіанному режимі, чи ні [8].

Вплив мелатоніну на імунну систему, зокрема на її цитокінову ланку, також зараз активно вивчається. Роботи О. Ф. Esroy et al. (2016) показують, що даний гормон дещо «пом'якшує» запальну імунну відповідь при сепсисі шляхом зниження рівня інтерлейкіну-6 (IL-6) та підвищення рівня протизапального інтерлейкіну-10 (IL-10) [9], також відомо, що він (в експерименті на

мишах) зменшує стрес-індуковане запалення (Woo-Jin Yi, Tae Sung Kim, 2017) [10]. Як вважається, реалізація впливу мелатоніну на цитокінову ланку імунітету здійснюється шляхом гальмування транскрипційного фактора «каппа-бі» NF- κ B, що викликає зниження рівнів прозапальних цитокінів [11]. Враховуючи це, можна припустити, що мелатонін відіграє неабияку роль у встановленні фізіологічних взаємозв'язків між імунною системою матері і вагітністю як на етапі імплантації, так і в більш пізніх термінах гестації. Втім, ця ланка патогенезу нормальної і ускладненої вагітності потребує подальшого вивчення.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчити причини виникнення, термін появи та характер розладів сну, а також зміни добових концентрацій мелатоніну в слині у вагітних із затримкою внутрішньоутробного росту плода.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. З метою вивчення причин виникнення, термінів появи та характеру розладів сну у вагітних із плацентарною недостатністю ми провели анкетування 80 жінок із плацентарною недостатністю (ПН), реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного росту (ЗВУР) плода II-III ступеня (передбачувана маса плода нижче 10 перцентиля за УЗД) у терміні вагітності 30–36 тижнів (дослідна група), і 30 жінок без ознак затримки внутрішньоутробного росту плода або плацентарної недостатності (контрольна група). Жінки з розумовими відхиленнями, поведінковими розладами та тяжкою екстрагенітальною патологією були виключені з дослідження. Вагітним ставилися питання про термін, у якому з'являлися скарги на порушення сну (до 12 тижнів вагітності, 12–22 тижні вагітності, 22–30 тижнів вагітності, з 30 тижнів вагітності до терміну пологів), характер розладів сну («важко заснути», пробудження вночі 2 і більше разів, «втома та розбитість вранці»), частоту епізодів порушень сну (скільки разів на тиждень відмічався подібний стан) тощо. Також окремо в анкетах ставилися питання щодо умов у приміщенні для сну вдома, зокрема щодо наявності чи відсутності енергозберігаючих ламп. Для

математичного обчислення ми використали інструмент «Порівняння пропорцій» («Comparison of proportions») програмного пакета MedCalc. Також ми проводили кількісне визначення рівнів мелатоніну в слині у 22 жінок, випадковим чином відібраних із групи анкетованих вагітних з плацентарною недостатністю. Контрольною групою виступили 10 вагітних, випадковим чином відібраних з групи анкетованих жінок з неускладненим перебігом вагітності. Окрім того, ми проводили дослідження рівнів мелатоніну в слині у 14 невагітних жінок віком від 19 до 32 років, що не мали скарг на розлади сну і не мали екстрагенітальних захворювань (група невагітних). Забір слини здійснювали о 3 год ночі й о 6 год ранку в стерильні пробірки, кількість слини становила 1 мл; жінки проводили забір слини самостійно. У разі відсутності достатньої кількості слини жінка випивала 50 мл столової негазованої води і здавала слину через 5 хв після цього. При заборі слини пацієнткам не рекомендувалося вмикати світло. Рівні мелатоніну слини визначали за допомогою діагностичного набору Melatonin ELISA виробництва фірми IBL (Німеччина). Статистичну обробку результатів було проведено за допомогою критерію Mann-Whitney для малих вибірок з використанням програмного пакета MedCalc.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Результати анкетування вагітних жінок щодо якості їх сну наведені в таблиці 1.

Одноразові пробудження, пов'язані з походом у туалет, що з'явилися після 30 тижня вагітності, ми розцінювали як норму.

З метою лікування порушень сну жінки, за призначеннями інших лікарів, приймали валеріану (12 випадків з групи з плацентарною недостатністю, 4 випадки з контрольної групи), гліцисед (16 випадків з групи з плацентарною недостатністю, 2 випадки з контрольної групи), барбовал (14 випадків з групи з плацентарною недостатністю). Однак ефективність такого лікування була низькою: навіть полегшуючи засинання, дане лікування не впливало на частоту пробуджень вагітних вночі.

Таблиця 1. Результати анкетування вагітних жінок щодо якості сну

1	Група з плацентарною недостатністю (n=80)	Контрольна група (n=30)
2	3	
Погіршення сну під час вагітності	73 (91,25 %) *	21 (70 %)
Значні погіршення сну під час вагітності (окрім однократного пробудження вночі після 30 тижнів)	57 (71,25 %) **	7 (23,33 %)
Наявність розладів сну до вагітності	46 (58,5 %) **	3 (10 %)
Прийом лікування, пов'язаного з розладами сну, до вагітності	11 (13,75 %)	3 (10 %)
Прояви розладів сну:		
– немає розладів сну	7 (8,75 %) *	9 (30 %)
– пробудження вночі	73 (91,25 %) **	17 (56,67 %)
– утруднене засинання і пробудження вночі	13 (16,25 %) *	0
– пробудження вночі і втома вранці	36 (45 %) **	0
– тільки утруднене засинання	0	1 (3,33 %)
– тільки втома вранці	0	3 (10 %)
Час відходу до сну:		
– раніше ніж 22:00	6 (7,5 %)	2 (6,67 %)
– 22:00 – 00:00	64 (80 %)	26 (86,67 %)
– 00:00 – 02:00	8 (10 %)	2 (6,67 %)
– пізніше ніж 02:00	2 (2,5 %)	0

Продовження табл. 1

1	2	3
Сон вдень під час вагітності:		
– ні	36 (45 %)	16 (53,33 %)
– так, один раз на день	42 (52,5 %)	14 (46,67 %)
– так, два рази на день	2 (2,5 %)	0
З якого терміну вагітності з'явилися нічні пробудження:		
– немає пробуджень	7 (8,75 %)*	9 (30 %)
– до 12 тижнів вагітності	2 (2,5 %)	2 (6,67 %)
– 12–22 тижні вагітності	69 (86,25 %)**	0
– 22–30 тижнів вагітності	0	2 (6,67 %)
– після 30 тижнів вагітності	2 (2,5 %)**	17 (57 %)
Причини пробудження вночі:		
– немає нічних пробуджень	7 (8,75 %)**	13 (43,33 %)
– «заважає живіт/рухи дитини»	9 (11,25 %)	2 (6,67 %)
– бажання піти в туалет	24 (30 %)	15 (50 %)
– без видимої причини	40 (50 %)**	0
Кількість ночей із пробудженнями, на тиждень:		
– немає	7 (8,75 %)**	13 (43,33 %)
– 1 раз на тиждень	3 (3,75 %)	6 (20 %)
– 2-3 рази на тиждень	8 (10 %)	6 (20 %)
– більше 3-х разів на тиждень	62 (77,5 %)**	5 (16,67 %)
Кількість пробуджень вночі, за 1 ніч:		
– немає	7 (8,75 %)**	13 (43,33 %)
– 1 раз за ніч	16 (20 %)	10 (33,33 %)
– 2 і більше рази за ніч	57 (71,25 %)**	7 (23,33 %)
Час першого пробудження вночі:		
– немає	7 (8,75 %)**	13 (43,33 %)
– 23:00 – 01:00	12 (15 %)	2 (6,67 %)
– 01:00 – 03:00	52 (65 %)*	12 (40 %)
– 03:00 – 05:00	9 (11,25 %)	3 (10 %)
Перегляд телевізора перед сном:		
– ні	10 (12,5 %)	7 (23,33 %)
– менше 30 хв	4 (5 %)	3 (10 %)
– 30 хв – 1 год	22 (27,5 %)	12 (40 %)
– 2 і більше години	44 (55 %)	8 (26,67 %)
Користування гаджетами (смартфон, планшет, комп'ютер) після 21:00:		
– ні	2 (2,5 %)	0
– менше 30 хв	7 (8,75 %)	3 (10 %)
– 30 хв – 1 год	13 (16,25 %)**	23 (76,67 %)
– 2 і більше години	58 (72,5 %)**	4 (13,33 %)
Наявність вдома енергозберігаючих ламп:		
– ні	11 (13,75 %)**	24 (80 %)
– поза приміщенням для сну	14 (17,5 %)	2 (6,67 %)
– у приміщенні для сну	55 (68,75 %)**	4 (13,33 %)
Зміни сну після госпіталізації (тільки в групі з ПН):		
– покращення	46 (57,5 %)	–
– погіршення	14 (17,5 %)	–
– без змін	20 (25 %)	–
Прийом ліків для покращення сну:		
– ні	38 (47,5 %)*	24 (80 %)
– так	42 (52,5 %)*	6 (20 %)

Примітка. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

Наше анкетування показало, що вагітні із затримкою внутрішньоутробного росту плода у 86 % випадків починають відмічати погіршення сну досить рано, а саме в терміні вагітності 12–22 тижні (69 випадків зі 80). У вагітних контрольної групи подібні скарги з'являються переважно після 30 тижнів (57 %, 17 випадків із 30).

Вагітні з групи з ПН вірогідно частіше, порівняно з контрольною групою, мали в анамнезі порушення сну (46 випадків, 58,5 %, у контрольній групі 3 випадки, 10 %, $p < 0,001$).

Жінки з основної групи вірогідно частіше прокидалися 2 і більше разів за ніч (71 % позитивних відповідей: 57 з 80), порівняно з контролем (7 випадків із 30, що

складає 23 %, $p < 0,001$) та 3 і більше разів на тиждень (62 випадки, 78 % позитивних відповідей, у контролі – 5 жінок, 17 %, $p < 0,001$).

Ми не виявили статистично достовірних розбіжностей щодо наявності денного сну між групами пацієнок, як і щодо часу відходу до сну: переважна більшість опитаних вагітних жінок засинала між 22:00 і 00:00. Час першого пробудження зазвичай жінки вказують між 01:00 і 03:00 як у групі з ПН, так і в контрольній групі.

Щодо причин нічних пробуджень, то відповідь «бажання піти в туалет» зустрічалася у 30 % опитаних вагітних з групи з ПН і в 50 % вагітних з групи контролю, що не склало статистично значимої різниці. Натомість у половині випадків вагітні (40 із 80 пацієнок, 50 %) з ПН відмічали, що пробудження настає «без видимої причини». Подібних скарг взагалі не було відмічено в контрольній групі.

Жінки обох порівнюваних груп з однаковою частотою і тривалістю здійснювали перегляд телевізора, натомість жінки з ПН вірогідно частіше (72,5 % проти 13,33 % у контрольній групі) користувалися гаджетами (електронними пристроями, переважно смартфонами) більше 2 год після 21:00.

Вагітні із затримкою внутрішньоутробного росту плода вірогідно частіше (в 69 % випадків, 55 із 80 опитаних) мали в приміщенні для сну вдома енергозберігаючі лампи «білого» світла, тоді як вагітні контрольної групи – лише в 13 % випадків (4 із 30). Цікавим є той факт, що вагітні основної групи в 58 % випадків (46 із 80) відмічали покращення сну після госпіталізації у відділення патології вагітності. Зазвичай сон нормалізувався на 3 добу після госпіталізації, що проявлялося зменшенням кількості нічних пробуджень (не більше 1 разу за ніч) та відсутністю скарг на «втому та розбитість» вранці.

Особливості динаміки концентрацій мелатоніну в слині обстежених жінок викладені нами в таблиці 2.

Як видно з таблиці, у вагітних жінок із плацентарною недостатністю, реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода II-III ступеня, концентрація мелатоніну в слині була вірогідно нижчою, ніж у здорових вагітних, проте вірогідно не відрізнялася від такої у здорових невагітних. Це справедливо як для забору слини о 3:00, так і для забору слини о 6:00.

У вагітних із неускладненим перебігом гестації о 3 год ночі спостерігалася найвища концентрація мелатоніну

слини серед трьох порівнюваних груп. Водночас ми не знайшли вірогідної різниці у рівнях мелатоніну в слині, заборній о 6 год ранку, між групами здорових вагітних і здорових невагітних жінок, хоч і спостерігалася певна тенденція в сторону збільшення кількості мелатоніну в слині у здорових вагітних ($P=0,07$).

Щодо достовірності змін концентрацій мелатоніну в слині між заборами (а саме між 3 год ночі і 6 год ранку), то ми не виявили статистично достовірних розбіжностей всередині груп, хоча в усіх трьох групах і простежується тенденція до зниження концентрації мелатоніну в слині о 6 год ранку порівняно із забором о 3 год ночі.

На нашу думку, це можна пояснити таким чином. Гормональна активність шишкоподібної залози, а саме секреція мелатоніну, як ми вважаємо, між групами вірогідно не відрізняється. Різниця на користь здорових вагітних пояснюється тим, що плацента активно виробляє мелатонін. Відомо, що плацента активно виробляє мелатонін, починаючи з ранніх термінів вагітності [3]. Враховуючи те, що потреба організму в гормонах, у тому числі в мелатоніні, під час вагітності зростає, ця потреба мала б покриватися, на нашу думку, вищою секреторною активністю шишкоподібної залози. Цього в групі жінок із плацентарною недостатністю не відбувається, наслідком чого є вища частота, порівняно зі здоровими вагітними, наявності скарг, наведених у таблиці 1. При плацентарній недостатності немає достатнього синтезу мелатоніну плацентою. Таким чином, поява скарг на безсоння в другому триместрі вагітності, на нашу думку, може слугувати ранньою діагностичною ознакою формування плацентарної недостатності, що пізніше реалізується у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода. Окрім того, не викликає сумнівів наявність порушень у роботі шишкоподібної залози саме у вагітних з ПН, що підтвердило наше анкетування. В подальшому ми намагалися встановити взаємозв'язок між шишкоподібною залозою, плацентарною недостатністю та порушеннями сну, ґрунтуючись на кількісних дослідженнях мелатоніну. Ми вважаємо, що подібна ситуація зумовлена, поряд з іншими факторами, недотриманням вагітними жінками гігієни сну, а саме: користування гаджетами, перегляд телевізора, наявність у приміщенні для сну енергозберігаючих ламп тощо.

Таблиця 2. Особливості динаміки концентрацій мелатоніну в слині вагітних жінок із плацентарною недостатністю

	Вагітні з плацентарною недостатністю, n=22	Вагітні з неускладненим перебігом гестації, n=10	Здорові невагітні, n=14	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Концентрація мелатоніну в слині, нг/мл (3:00)	1,75 (1,30–2,50)	7,55 (2,35–8,91)	2,50 (1,39–2,81)	P=0,011	P=0,23	P=0,007
Концентрація мелатоніну в слині, нг/мл (6:00)	1,50 (1,20–2,51)	4,35 (1,49–7,66)	2,00 (1,29–2,51)	P=0,264	P=0,66	P=0,07

Примітка. У дужках вказаний 95 % довірчий інтервал для медіани.

ВИСНОВКИ. 1. Розлади сну у вагітних із затримкою внутрішньоутробного росту плода настають раніше і мають більш виражений характер порівняно з жінками з нормальними темпами росту плода.

2. Поява скарг на безсоння в другому триместрі вагітності, на нашу думку, може слугувати ранньою діагностичною ознакою формування плацентарної недостатності, що пізніше реалізується у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода.

3. У вагітних жінок із плацентарною недостатністю, реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного

росту плода II-III ступеня, концентрація мелатоніну в слині о 3 год ночі та о 6 год ранку є вірогідно нижчою, ніж у здорових вагітних.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ полягають у вивченні змін концентрацій мелатоніну протягом доби у вагітних жінок, зокрема у тих, чия вагітність ускладнилася плацентарною недостатністю, реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода, а також у відстеженні перебігу вагітності, пологів та стану плода у жінок залежно від концентрації мелатоніну в їхній слині та крові.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Грищенко В. И. Роль эпифиза в физиологии и патологии женской половой системы / В. И. Грищенко. – Х. : Вища школа, 1979. – 248 с.

2. Salivary melatonin levels and sleep-wake rhythms in pregnant women with hypertensive and glucose metabolic disorders: A prospective analysis / M. Shimada, H. Seki, M. Samejima [et al.] // *BioSci. Trends*. – 2016. – Vol. 10 (1). – P. 34–41. DOI: 10.5582/bst.2015.01123.

3. Placental melatonin system is present throughout pregnancy and regulates villous trophoblast differentiation / A. Soliman, A. Lacasse, D. Lanoix [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2015. – Vol. 59 (1). – P. 38–46. DOI: 10.1111/jpi.12236.

4. Takayama H. Pineal gland (melatonin) Affects the parturition time but not luteal function and fetal growth, in pregnant rats / H. Takayama, Y. Nakamura, H. Tamura // *Endocr. J.* – 2003. – Vol. 50 (1). – P. 37–43. DOI: 10.1507/endocrj.50.37.

5. Evaluation of the implantation in pinealectomized and/or submitted to the constant illumination rats / A. A. Teixeira, M. J. Simoes, V. Wanderley Teixeira, J. Jr. Soares // *Int. J. Morphol.* – 2004. – Vol. 22 (3). – P. 189–194.

6. Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in undernourished pregnancy / H. G. Richter, J. A. Hansell, Sh. Raut, D. A. Giussani // *J. Pineal Res.* – 2009. – Vol. 46. – P. 357–364. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2009.00671.x.

7. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology / R. J. Reiter, Dun Xian Tan, A. Korkmaz, S. A. Rosales-Corral // *Hum. Reprod. Update*.

– 2013. – Vol. 20 (2). – P. 293–307. DOI: 10.1093/humupd/dmt054.

8. Potential utility of melatonin in preeclampsia, intrauterine fetal growth retardation, and perinatal asphyxia / L. Marseglia, G. D'Angelo, S. Manti [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2016. – Vol. 23 (8). – P. 970–977. DOI: 10.1177/1933719115612132.

9. Esroy O. F. Effects of melatonin on cytokine release and healing of colonic anastomoses in an experimental sepsis model / O. F. Esroy, N. Özkan, Z. Özsoy // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* – 2016. – Vol. 22 (4). – P. 315–321. DOI: 10.5505/tjtes.2015.49465.

10. Woo-Jin Yi. Melatonin protects mice against stress-induced inflammation through enhancement of M2 macrophage polarization / Woo-Jin Yi, Tae Sung Kim // *Int. Immunopharmacol.* – 2017. – Vol. 48. – P. 146–158. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.05.006.

11. Najafi M. Melatonin as an anti-inflammatory agent in radiotherapy / M. Najafi, A. Shirazi, E. Motevaseli // *Inflammopharmacol.* – 2017. – Vol. 25 (4). – P. 403–413. DOI: 10.1007/s10787-017-0332-5.

12. Peraçoli J. C. Tumor necrosis factor-alpha in gestation and puerperium of women with gestational hypertension and pre-eclampsia / J. C. Peraçoli, M. V. C. Rudge, M. Peraçoli // *Am. Journ. Reprod. Immunol.* – 2007. – Vol. 57. – P. 177–185. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2006.00455.x.

13. Tumor necrosis factor-alpha and pregnancy: focus on biologics. An updated and comprehensive review / J. Alijotas-Reig, E. Esteve-Valverde, R. Ferrer-Oliveras [et al.] // *Clinic Rev. Allerg. Immunol.* – 2017. – Vol. 53 (1). – P. 40–53. DOI: 10.1007/s12016-016-8596-x.

REFERENCES

1. Grishchenko, V.I. (1979). *Rol epifiza v fiziologii i patologii zhenskoy polovoy sistemy [Role of a pineal gland in physiology and pathology of woman's reproductive system]*. Kharkiv: Vyshcha shkola [in Russian].

2. Shimada, M., Seki, H., Samejima, M., Hayase, M., & Shirai, F. (2016). Salivary melatonin levels and sleep-wake rhythms in pregnant women with hypertensive and glucose metabolic disorders: A prospective analysis. *BioSci. Trends*, 10 (1), 34-41. DOI: 10.5582/bst.2015.01123.

3. Soliman, A., Lacasse, A., Lanoix, D., Sagrillo-Fagundes, L., Boulard, V., & Vaillancourt, C. (2015). Placental melatonin system is present throughout pregnancy and regulates villous trophoblast differentiation. *J. Pineal Res.*, 59 (1), 38-46. DOI: 10.1111/jpi.12236.

4. Takayama, H., Nakamura, Y., & Tamura, H. (2003). Pineal gland (melatonin) affects the parturition time but not luteal function and fetal growth, in pregnant rats. *Endocr. J.*, 50 (1), 37-43. DOI: 10.1507/endocrj.50.37.

5. Teixeira, A.A., Simoes, M.J., Wanderley Teixeira, V., & Soares, J.Jr. (2004). Evaluation of the implantation in pinealectomized and/or submitted to the constant illumination rats. *Int. J. Morphol.*, 22 (3), 189-194.

6. Richter, H.G., Hansell, J.A., Raut, Sh., & Giussani, D.A. (2009). Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in undernourished pregnancy. *J. Pineal Res.*, 46, 357-364. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2009.00671.x.

7. Reiter, R.J., Dun Xian Tan, Korkmaz, A., & Rosales-Corral, S.A. (2013). Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum. Reprod. Update*, 20 (2), 293-307. DOI: 10.1093/humupd/dmt054.
8. Marseglia, L., D'Angelo, G., Manti, S., Reiter, R.J., & Gitto, E. (2016). Potential utility of melatonin in preeclampsia, intrauterine fetal growth retardation, and perinatal asphyxia. *Reprod. Sci.*, 23 (8), 970-977. DOI: 10.1177/1933719115612132.
9. Esroy, O.F., Özkan, N., & Özsoy, Z. (2016). Effects of melatonin on cytokine release and healing of colonic anastomoses in an experimental sepsis model. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.*, 22 (4), 315-321. DOI: 10.5505/tjtes.2015.49465.
10. Woo-Jin, Yi, & Tae Sung Kim (2017). Melatonin protects mice against stress-induced inflammation through enhancement of M2 macrophage polarization. *Int. Immunopharmacol.*, 48, 146-158. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.05.006.
11. Najafi, M., Shirazi, A., & Motevaseli, E. (2017). Melatonin as an anti-inflammatory agent in radiotherapy. *Inflammopharmacol.*, 25 (4), 403-413. DOI: 10.1007/s10787-017-0332-5.
12. Peraçoli, J.C., Rudge, M.V.C., & Peraçoli, M.T. (2007). Tumor necrosis factor-alpha in gestation and puerperium of women with gestational hypertension and pre-eclampsia. *Am. Journ. Reprod. Immunol.*, 57, 177-185. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2006.00455.x.
13. Alijotas-Reig, J., Esteve-Valverde, E., Ferrer-Oliveras, R., Llurba, E., & Maria Gris, J. (2017). Tumor necrosis factor-alpha and pregnancy: focus on biologics. An updated and comprehensive review. *Clinic Rev. Allerg. Immunol.*, 53 (1), 40-53. DOI: 10.1007/s12016-016-8596-x.

Отримано 11.02.19

УДК 618.145-007.61(048.8)
DOI 10.11603/24116-4944.2019.1.9906

© **А. В. Бойчук, В. С. Шадріна, Т. В. Верещагіна**
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІЯ – СУЧАСНИЙ СИСТЕМНО-ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Збереження здоров'я жінок і вивчення захворювань, пов'язаних із гендерною проблематикою, залишаються пріоритетними в медицині. Стаття присвячена актуальній проблемі сьогодення – гіперпластичним процесам ендометрія. У проблемі вирішення даної патології за останні роки накопичилося досить багато інформації щодо етіології, причин виникнення, діагностики та лікування. Мета нашого пошуку – огляд літератури, присвяченої факторам розвитку, етіології та патогенезу, які відіграють найважливішу роль у розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. Ендометрій являє собою гормоночутливу тканину, яка має здатність не тільки до циклічного оновлення майже всього клітинного складу, а й до певного реагування на всі зміни гормонів, цитокінів, молекул адгезії, факторів росту, біогенних амінів та інших біологічно активних речовин на рівні цілого організму. У статті розглянуто основні ланки етіопатогенезу даної патології, такі, як: естрогенна стимуляція, що поєднується з недостатністю прогестерону, гормон-незалежна проліферація, запалення, знижений апоптоз, патологічний неоангіогенез, а також порушення імунного статусу в ендометрії. Крім того, коротко подана інформація про нові ключові елементи факторів розвитку, що сприяє значному покращенню вирішення проблеми у виборі патогенетично обґрунтованих методів діагностики та лікування. У статті показано, що нормальний процес росту клітин вимагає тонкого балансу між гормонами, факторами росту та молекулами адгезії, у тому числі інтегринами й апоптоз-зв'язаними генами. Переглянуто літературні джерела, в яких відзначається велике число випадків рецидивування гіперплазії ендометрія, що зумовлює посилення контролю у напрямку онконастороженості. Представлена нова класифікація гіперплазії ендометрія (WH094), запропонована Всесвітньою організацією охорони здоров'я, що значно спростить термінологію і розуміння проблеми для клініциста.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія; онкологічний ризик; апоптоз; стероїдні гормони.

ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ – СОВРЕМЕННЫЙ СИСТЕМНО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Сохранение здоровья женщин и изучение заболеваний, связанных с гендерной проблематикой, остаются приоритетными в медицине. Статья посвящена актуальной проблеме современности – гиперпластическим процессам эндометрия. В проблеме решения данной патологии за последние годы накопилось достаточно много информации по этиологии, причинам возникновения, диагностике и лечению. Цель нашего поиска – обзор литературы, посвященной факторам развития, этиологии и патогенезу, которые играют важнейшую роль в развитии гиперпластических процессов эндометрия. Эндометрий представляет собой гормоночувствительную ткань, которая обладает способностью не только к циклическому обновлению почти всего клеточного состава, но и к определенному реагированию на все изменения гормонов, цитокинов, молекул адгезии, факторов роста, биогенных аминов и других биологически активных веществ на уровне целого организма. В статье рассмотрены основные звенья этиопатогенеза данной патологии, а именно: эстрогенная стимуляция, сочетающаяся с недостаточностью прогестерона, гормон-независимая пролиферация, воспаление, пониженный апоптоз, патологический неоангиогенез, а также нарушения иммунного статуса в эндометрии. Кроме того, кратко представленная информация о новых ключевых элементах факторов развития способствует значительному улучшению решения проблемы в выборе патогенетически обоснованных методов диагностики и лечения. В статье показано, что нормальный процесс роста клеток требует тонкого баланса между гормонами, факторами роста и молекулами адгезии, в том числе интегринами и апоптоз-связанными генами. Просмотрено литературные источники, в которых отмечается большое число случаев рецидивирования гиперплазии эндометрия, что приводит к усилению контроля в направлении онконастороженности. Представлена новая классификация гиперплазии эндометрия (WH094), предложенная Всемирной организацией здравоохранения, что значительно упростит терминологию и понимание проблемы для клинициста.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия; онкологический риск; апоптоз; стероидные гормоны.

HYPERPLASIA OF ENDOMETRIUM – A MODERN SYSTEM-PATHOGENETIC VIEW ON THE PROBLEM (LITERATURE REVIEW)

Maintaining women's health and studying gender-related diseases remain priorities in medicine. The article is devoted to the actual problem of the present – hyperplastic processes of endometrium. In the problem of solving this pathology in recent years, a lot of information about etiology, causes of origin, diagnosis and treatment has been accumulated. The purpose of our search – a review of literature devoted to the factors of development, etiology and pathogenesis, which play the most important role in the development of hyperplastic processes of endometrium. The endometrium is a hormone-sensitive tissue that has the ability not only to cyclically renew almost all of the cellular composition, but also to a definite response to all changes in the hormones, cytokines, adhesion molecules, growth factors, biogenic amines and other biologically active substances at the level of the whole organism. The article deals with the main parts of the etiopathogene of this pathology, namely: an estrogenic stimulant, which is combined with progesterone deficiency, hormone-independent proliferation, inflammation, decreased apoptosis, pathological neoangiogenesis, and also violations of the immune status in the endometrium. In addition, brief information is provided on new

key elements of developmental factors, which contributes to a significant improvement in the problem resolution in the selection of pathogenetically valid diagnostic and treatment methods. The article shows that a normal cell growth process requires a delicate balance between hormones, growth factors and adhesion molecules, including integrin and apoptotic-linked genes. Revised literature sources point to a large number of cases of recurrent hyperplasia of the endometrium, which leads to increased control in the direction of oncocystrogenism. The new classification of endometrial hyperplasia (WHO94) is proposed by the World Health Organization, which greatly simplifies the terminology and understanding of the problem for the clinician.

Key words: endometrial hyperplasia; oncological risk; apoptosis; steroid hormones.

Актуальність дослідження гіперпластичних процесів ендометрія зумовлена насамперед високим ризиком злоякісної трансформації, проблемами, пов'язаними з порушеннями менструального циклу (МЦ), аномальними матковими кровотечами й анемією в жінок, а також із настанням і виношуванням вагітності в жінок репродуктивного віку. Це зумовлено високою частотою цієї патології в жінок репродуктивного та перименопаузального віку, недостатньою ефективністю лікування, значним відсотком інвалідизації жінок, ризиком малігнізації, що є однією з найбільш частих причин їх госпіталізації в гінекологічний стаціонар (від 10 до 18 %) [2, 6].

За даними літератури, у структурі гінекологічних захворювань на частку гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) припадає від 15 до 50 % [17, 19, 20]. В останні роки відзначено зростання патології ендометрія в жінок усіх вікових груп [10, 18], що пов'язують із несприятливою екологічною обстановкою та зниженням імунітету в жінок. Крім того, факторами ризику ГПЕ є: вік старше 35 років, відсутність вагітностей, пізня менопауза, раннє менархе, захворювання печінки і жовчного міхура, аутоімунні процеси, ожиріння, куріння, сімейний анамнез раку ендометрія, яєчників, товстого кишечника, ожиріння і діабет II типу [4].

Частота злоякісного перетворення гіперпластичних процесів ендометрія коливається у межах 20–30 % і визначається морфологічними та імуногістохімічними особливостями захворювання, його тривалістю, характером перебігу (частота рецидивів), а також віком та супутньою соматичною патологією пацієнток [4].

Серед пацієнток репродуктивного віку з безпліддям гіперпластичні процеси ендометрія виявляють з частотою до 50 % випадків, і вони призводять до порушень репродуктивної функції. При цьому настання вагітності після лікування реалізується лише у 27 % випадків [22].

Протягом кількох останніх десятиліть було запропоновано та використано багато різних систем класифікації гіперплазії ендометрія. Плутанина в термінології й розбіжності в критеріях між експертами, навіть у межах однієї й тієї самої країни, стали настільки серйозними, що в 1994 р. Всесвітня організація охорони здоров'я запропонувала свою класифікацію гіперплазії ендометрія (WHO94). WHO94 використовує два критерії: наповненість ендометрія залозами (залозиста комплексність) і наявність ядерної атипії. Це дозволило виділити такі чотири категорії гіперплазії ендометрія, як: проста, комплексна, проста атипова й комплексна атипова гіперплазія, які мають різний ступінь ризику розвитку раку ендометрія – <1, 3, 8 і 29 % відповідно; що значно спростить термінологію і розуміння проблеми для клініциста.

Ендометрій являє собою гормоночутливу тканину, яка має здатність не тільки до циклічного оновлення майже всього клітинного складу, а й до певного реагування на всі

зміни гормонів, цитокінів, молекул адгезії, факторів росту, біогенних амінів та інших біологічно активних речовин на рівні цілого організму. Ця взаємодія забезпечується завдяки комплексній мережі міжклітинних і внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, у якій усі вищепераховані молекули діють паракринно, автокринно або ендокринно.

Останніми роками велике значення надається процесам апоптозу, який відіграє провідну роль у функціонуванні жіночої репродуктивної системи [12]; bcl-2 є провідним геном, який визначає механізм клітинної загибелі, пригнічуючи апоптоз [14]. Упродовж менструального циклу (МЦ) загибель клітин ендометрія шляхом апоптозу та їх регенерація відбуваються в суворо регульованій послідовності й залежать від стадії циклу. Існує думка, що порушення процесів апоптозу мають фундаментальне значення при гіперпроліферативних процесах і раковому переродженні клітин. Виявлення маркерів порушення процесу запрограмованої загибелі клітин на етапі ГЕ може дозволити своєчасно прогнозувати несприятливий перебіг хвороби й обирати оптимальну індивідуальну тактику лікування, спрямовану на збереження й відновлення генеративної функції в жінок репродуктивного віку та запобігання малігнізації [11].

Гіперплазія й атрофія ендометрія можуть послідовно змінювати одна одну залежно від зміни гормонального взаємовідносин у репродуктивній системі. Вважається, що активні у проліферативному відношенні естрогени – основний фактор, що викликає гіперпроліферацію ендометрія, яка за відсутності впливу прогестерону прогресує в просту або комплексну гіперплазію ендометрія. Підвищені рівні фолікулоstimулювального і лютеїнізувального гормонів мають стимулювальну дію на функцію яєчників, які відповідають підвищеною продукцією естрогенів, не компенсованих дією прогестерону. Ризик розвитку гіперпластичних захворювань ендометрія суттєво зростає на фоні порушень рецепторного і проліферативного стану ендометрія, роль яких у стимуляції клітинної проліферації остаточно не визначена. Не виключено, що в розвитку гіперпластичних і пухлинних захворювань важливу роль відіграє не тільки посилення процесів клітинної проліферації, але й порушення механізмів запрограмованої клітинної загибелі, що супроводжується накопиченням дефектних або клітин із надлишковою проліферацією та порушеною експресією рецепторів стероїдних гормонів – естрогенів і прогестерону [11], збільшення частоти цитогенетичних аномалій в ендометрії, міомі матки, що корелюють з такими у лімфоцитах периферичної крові [6, 11]. Наслідком цього нерідко є поєднання гіперплазії ендометрія з лейоміомою матки, ендометріозом, доброякісними гормонально залежними захворюваннями молочних залоз. Однак, як свідчать інші дані, ці самі патологічні процеси виникають і без гіперестрогенемії.

Було встановлено нові загальнобіологічні закономірності дії естрогенів і стероїдних гормонів загалом. Згідно з даними літератури, провідне значення в етіопатогенезі ГПЕ відводиться надлишковій естрогенній стимуляції, що поєднується з недостатністю прогестерону [13, 19], гормон-незалежній проліферації [3, 17], запаленню [17], зниженому апоптозу [15, 16], патологічному неоангіогенезу [23], а також порушенням імунного статусу в ендометрії [9, 17]. Ключовими ланками реалізації каскаду даних механізмів є процеси взаємодії широкого спектра цитокінів: фактора некрозу пухлини, хемокінів, інтерферонів, факторів росту та ін. [1, 21]. Ці цитокіни, володіючи рядом медико-біологічних ефектів (таких, як регуляція імунної відповіді, участь у запальних реакціях, контроль апоптозу, проліферація і ангиогенез), можуть бути залучені в етіопатогенез ГПЕ [2, 3].

У літературних джерелах [8, 20] відзначається велике число випадків рецидивування простої ГЕ (0,25–64,7 %) (особливо в осіб із порушенням функції яєчників і запальними захворюваннями придатків матки), наявність якого, зважаючи на онконастороженість, часто стає вирішальною у виборі гістеректомії у жінок репродуктивного віку.

Проте в роботі І. О. Макарова і співавт. (2010) показано, що більш ніж у половині випадків за низького рівня рецепторів стероїдних гормонів у тканині ендометрія або навіть за їх відсутності спостерігається повне клінічне та морфологічне одужання. У літературі з'являється дедалі більше повідомлень про те, що зміна концентрації статевих гормонів не є обов'язковою умовою для виникнення гіперпластичних процесів ендометрія. Автори [15, 23] говорять про невідповідність у рівні біодоступного E2 при простій та складній ГЕ, що можна вважати основою для утвердження ролі цього чинника як головного у формуванні вираженості гіперплазій, оскільки вміст вільних естрогенів визначається не тільки рівнем загального E2 в плазмі крові, але і рівнем глобулінзв'язувальних статевих гормонів (ГЗСГ), що регулюється багатьма факторами.

Т. Т. Nieminen et al. [21], R. J. Zaino et al. [22] відзначають, що при нормальній масі тіла естрогени стимулюють вироблення ГЗСГ печінкою, однак при гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, ожирінні, тобто при наявності метаболічних порушень, вміст у крові ГЗСГ знижується.

Науковими дослідженнями, виконаними в останнє десятиліття, доведено залежність метаболічних процесів від вмісту в організмі стероїдних гормонів. У той же час, як указувалось вище, самі стероїди мають можливість метаболізуватись у різних тканинах організму. Взаємодія інсулінозалежних тканин організму (жирової, м'язової, печінкової) і стероїдних гормонів представляє великий науково-практичний інтерес [14].

С. О. Дубовина та співавт. [5] у своїх дослідженнях довели прямий стимулювальний вплив на ендометрій інсуліну й інсуліноподібного чинника зростання [21], кількість і біодоступність якого при гіперінсулінемії збільшені [22]. G. L. Mutter et al. [23] повідомляють, що гіперандрогенія посилює стимулювальну дію епідермального фактора росту на проліферацію ендометрія.

Вважається, що в більшості випадків внутрішньоматкова гіперплазія з атипією і гіперплазія ендометрія без атипії беруть початок з єдиної клітини-попередника, можливо, в результаті генетичних альтерацій.

Виявлено залежність між активністю металопротеїнази і апоптозом ендометрія: набуття окремими клітинами ендометрія проліферативної автономії (як ланка патогенезу) шляхом порушення сигнальної трансдукції, в тому числі металопротеїнази, зокрема MMP-9 і CD1, і пригнічення процесів апоптозу в цілому [7, 15]. Виявлено залежність між активністю металопротеїнази і апоптозом ендометрія.

Нормальний процес росту клітин вимагає тонкого балансу між гормонами, факторами росту та молекулами адгезії, у тому числі інтегринами й апоптоз-зв'язаними генами; зміна синтезу та/або експресії цих факторів може зумовлювати розвиток доброякісних або злоякісних проліферативних захворювань. Серед перерахованих факторів інтегрини, які належать до великого суперсімейства рецепторів клітинної адгезії, координують розпізнавання клітинно-позаклітинного матриксу й піддаються динамічним змінам у межах МЦ в жіночому ендометрії, крім того, вони є молекулами адгезії при імплантації ембріона.

Автори описують порушення тканинного ремоделювання і гістологічної диференціації клітин ендометрія з виникненням злоякісних процесів неоплазми під впливом дисметаболізації матриксних металопротеїназ [8, 11].

Водночас інтегрини відіграють найважливішу роль у репродукції, в рецептивності ендометрія. Спільна продукція $\beta 3$ -, $\beta 4$ - і $\alpha 1$ -інтегринів спостерігається в залозистому епітелії тільки в період вікна імплантації. У жінок із різними видами безпліддя виявляють порушення секреції $\alpha v \beta 3$ -інтегринів.

Численні дослідження останніх років присвячено оцінці експресії в ендометрії в нормі та патології факторів росту і їх рецепторів, а також факторів проліферації (ядерного антигена проліферувальних клітин (PCNA, Ki-67), необхідних для реплікації геномної ДНК. Так, в одних дослідженнях виявлено збільшення експресії маркерів проліферації в гіперплазованому ендометрії [7, 8], в той час як в інших отримані дані про низьку експресію Ki-67 та PCNA [11] і відсутність істотних відмінностей в їх експресії при різних формах ГЕ.

В останні роки встановлено, що в регуляції процесів клітинної проліферації ендометрія беруть участь не тільки естрогени, а й біологічні аміни (норадреналін, мелатонін, серотонін, гістамін, інсулін, простагландини), хоріогонін та інші пептиди, які продукуються клітинами так званої дифузної ендокринної системи – Amine Precursor Uptake and Decarboxylation (APUD-системи) [8]. У нормі апудоцити наявні в багатьох органах, проте в злоякісних нейроендокринних пухлинах різної локалізації, у тому числі в ендометрії, виявляється багаторазове підвищення їх концентрації [11].

При аналізі молекулярних основ розвитку ГЕ велика увага приділяється стану екстрацелюлярного матриксу, а також ферментам, які беруть участь у його модифікації. В цьому зв'язку І. Макаров, Т. Овсяннікова та співавт. [9] метою дослідження поставили визначення ролі лі-зилоксидази (LOX) в генезі ГЕ. Основною її функцією є ініціювання обертання міжмолекулярних крос-зшивок у колагені й еластині, що сприяє підвищенню міцності та пружності волокон, а також формуванню цілісної структури цих волокон. Отже, для нормальної життєдіяльності організму необхідна LOX. У ході досліджень доведено, що LOX бере участь у контролі за внутрішньоклітинною

активністю, експресія LOX значимо збільшується при гіпоксії, при цьому встановлено зв'язок між експресією LOX і фактора, що індукує гіпоксію (HIF).

Одним із ключових факторів успішного настання вагітності є стан ендометрія в період вікна імплантації. Саме в цей період активуються процеси апоптозу в ендометрії і їх наявність виступає в ролі біологічного маркера адекватно підготовленого до імплантації ендометрія.

Відомо, що ендокринна та імунна системи жіночого організму тісно взаємопов'язані [8]. В нормальному ендометрії залежно від фази МЦ змінюється субпопуляційний склад лейкоцитів. У середній стадії секреторної фази в ендометрії переважають натуральні кілерні (НК) клітини, що експресують CD56+ і CD16-, які розглядаються як

ланка місцевих імунних механізмів, що беруть участь в імплантації і розвитку вагітності.

ВИСНОВОК. На сучасному етапі, незважаючи на вдосконалення діагностичних, терапевтичних і хірургічних методів, проблема лікування гіперпластичних процесів ендометрія залишається актуальною. Складність і неоднорідність патогенезу захворювання, різноманітність тлумачень окремих його ланок, неоднозначність тактичних підходів (з/без урахування індивідуальних особливостей гормональних порушень) створюють певні труднощі у виборі патогенетично обґрунтованого лікування, особливо гормональної терапії. Саме цими обставинами зумовлений підвищений науковий і практичний інтерес до цієї проблеми.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Поліморфізм ферментів метаболізму естрогенів у жінок з гіперпластичними процесами в ендометрії в період перименопаузи / Н. В. Артымук, Е. Л. Харенкова, Е. В. Иленко, Л. Ф. Гуляева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, № 2. – С. 17–20.

2. Бенюк В. О. Сучасні підходи до діагностики гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку / В. О. Бенюк, В. В. Курочка, В. М. Гончаренко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2009. – Т. 145, № 3. – С. 3004–3005.

3. Веропотвелян П. М. Поліморфізм ферментів метаболізму естрогенів у пацієнток з гіперплазією в ендометрії в пізньому репродуктивному віці / П. М. Веропотвелян, М. П. Веропотвелян, С. П. Яручик // ПАГ. – 2012. – № 5. – С. 73.

4. Вовк И. Б. Современные представления о гиперплазии эндометрия / И. Б. Вовк, О. Ю. Борисюк, Н. Е. Горбань // Медицинская газета «Здоров'я України». Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. – 2016. – № 2 (22). – С. 70–73.

5. Патогенетические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии у женщин с метаболическим синдромом / С. О. Дубовина, Н. Н. Скачков, Ю. Д. Берлим [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 3. – С. 41–44.

6. Запорожан В. Н. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В. Н. Запорожан, Т. Ф. Татарчук, В. Г. Дубинина // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1 (3). – С. 5–12.

7. Клинышкова Т. В. Клинико-морфологическое обоснование оптимизации лечения больных с гиперплазией эндометрия / Т. В. Клинышкова, Н. Б. Фролова, С. И. Мозговой // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 34. – С. 16–20.

8. Лысенко О. В. Гиперпластические процессы эндометрия в различные возрастные периоды: исследование цитокинного статуса и содержания SFAS-лиганда / О. В. Лысенко, С. Н. Занько // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 63–68.

9. Макаров И. О. Молекулярные аспекты гиперпластических процессов в эндометрии / И. О. Макаров, Т. В. Овсянникова, Н. А. Шешукова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 6. – С. 18–21.

10. Комплексное лечение гиперпластических процессов эндометрия у больных периода пре- и постменопаузы / К. А. Мартиросян, И. В. Караченцова, А. П. Политова [и др.] // Вестник РГМУ. – 2011. – Спец. вып. № 2. – С. 109–112. – (Современные вопросы акушерства, гинекологии и перина-

тологии : материалы V Междунар. конф. молодых ученых, Москва, 20 мая 2011 г.).

11. Рожковська Н. М. Диференційовані підходи до органозберігаючого лікування гіперпластичних процесів ендометрія / Н. М. Рожковська, Д. М. Железов, В. О. Ситнікова // Здоровье женщины. – 2009. – № 7. – С. 98–101.

12. Сидорова И. С. Современный взгляд на проблему гиперпластических процессов в эндометрии / И. С. Сидорова, Н. А. Шешукова, А. С. Федотова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 5. – С. 18–22.

13. Татарчук Т. Ф. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? / Т. Ф. Татарчук, Л. В. Калугина, Т. Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. – 2015. – № 5 (25). – С. 7–13.

14. Чайка В. К. Дифференцированный подход к комплексному лечению гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста / В. К. Чайка, Ю. А. Малова, И. Г. Постолук // Здоровье женщины. – 2007. – № 3 (31). – С. 79–83.

15. Экспрессия генов, регулирующих апоптоз, при разных типах гиперплазии эндометрия и эндометриоидной карциноме / Г. Е. Чернуха, М. Р. Думановская, О. В. Бурменская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 63–69.

16. Чернуха Г. Е. Экспрессия рецепторов к половым стероидным гормонам и клеточная пролиферация при разных формах гиперплазии эндометрия. Влияние внутриматочной левоноргестрел-релизинг-системы / Г. Е. Чернуха, Т. В. Шигорева, О. А. Могиревская // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 64–69.

17. Шешукова Н. А. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров, Т. В. Овсянникова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 10–15.

18. Acmaz G. Evaluation of endometrial precancerous lesions in postmenopausal obese women-a high risk group? / G. Acmaz, H. Aksoy, E. Albayrak [et al.] // Asian. Pac. J. Cancer Prev. – 2014. – Vol. 15, No. 1. – P. 195–198.

19. Stage I noninvasive and minimally invasive uterine serous carcinoma: comprehensive staging associated with improved survival / R. L. Giuntoli, M. A. Gerardi, A.V. Yemelyanova [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2012. – Vol. 22, No. 2. – P. 273–279.

20. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia / J. V. Lacey, M. E. Sherman, B. B. Rush [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28, No. 5. – P. 788–792.

21. Nieminen T.T. Molecular analysis of endometrial tumorigenesis: importance of complex hyperplasia regardless of atypia / T. T. Nieminen, A. Gylling, W. M. Abdel-Rahman // Clin. Cancer Res. – 2009. – Vol. 15 (18). – P. 5772–5783.

22. Zaino R. J. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia / R. J. Zaino, J. Kanderer, C. L. Trimble // Cancer. – 2006. – Vol. 106. – P. 804–811.

23. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia / G. L. Mutter, R. J. Zaino, J. P. A. Baak [et al.] // Int. J. of Gyn. Pathol. – 2007. – Vol. 26, No. 2. – P. 103–114.

REFERENCES

1. Artyumuk, N.V., Kharenkova, E.L., Ilenko, E.V., & Gulyaeva, L.F. (2009). Polimorfizm fermentov metabolizma estrogenov u zhenshchin z giperplasticheskimi protsessami [Polymorphism of estrogen metabolism enzymes in women with hyperplastic processes in the endometrium during perimenopause]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa – Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*, 9 (2), 17-20 [in Russian].

2. Beniuk, V.O., Kurochka, V.V., & Honcharenko, V.M. (2009). Suchasni pidkhody do diahnozyky hiperplastichnykh protsesiv endometrii u zhinkov reproduktyvnoho viku [Modern approaches to the diagnosis of hyperplastic processes of endometrium in women of reproductive age]. *Proplemy, dostizheniya i perspektivy razvitiya mediko-biologicheskikh nauk i prakticheskogo zdravookhraneniya – Problems, Achievements and Prospects of Development of Medical-biological Sciences and Practical Health Care*, 145 (3), 3004-3005 [in Ukrainian].

3. Veropotvelian, P.N., Verpotvlian, M.P., & Yaruchyuk, S.P. (2012). Polimorfizm fermentiv metabolizmu estrogeniv u patsientok z hiperplazieiu v endometrii v piznomu reproduktyvnomu vitsi [Polymorphism of enzymes metabolism of estrogens in patients with hyperplasia in the late reproductive age of endometrium]. *PAH*, 5, 73 [in Ukrainian].

4. Vovk, I.B., Borisyuk, O.Yu., & Gorban, N.E. (2016). Sovremennye predstavleniya o giperplazii endometriya [Contemporary notions about endometrial hyperplasia]. *Medychna hazeta "Zdorovia Ukrainy." Hinekologhiia. Akusherstvo. Reproduktohiia – Medical newspaper "Health of Ukraine" Gynecology. Obstetrics. Reproductology*, 2 (22), 70-73 [in Ukrainian].

5. Dubovina, S.O., Skachkov, N.N., & Berlim, Yu.D. (2008). Patogeneticheskiye aspekty giperplasticheskikh protsessov v endometrii u zhenshchin s metabolicheskim sindromom [Pathogenesis – aspects of hyperplastic processes in endometrium in women with metabolic syndrome]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa – Russian Messenger of Obstetrician-Gynecologist*, 3, 41-44 [in Russian].

6. Zaporozhan, V.N., Tatarchuk, V.G., & Dubinina, N.V. (2012). Sovremennaya diagnostika i lecheniye giperplasticheskikh protsessov endometriya [Modern diagnostics and treatment of hyperplastic processes of endometrium]. *Reproduktivnaya endokrinologiya – Reproductive Endocrinology*, 1 (3), 5-12 [in Russian].

7. Klinyshkova, T.V., Frolova, N.B., & Mozgovoy, S.I. (2010). Kliniko-morfologicheskoye obosnovaniye optimizatsii lecheniya bolnykh s giperplaziey endometriya [Clinical-Morphological substantiation of optimization of treatment of patients gyperplasia of the endometrium]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa – Russian Messenger of Obstetrician-Gynecologist*, 34, 16-20 [in Russian].

8. Lysenko, O.V., & Zanko, S.N. (2011). Giperplasticheskiye protsessy endometriya v razlichniye vozrastnye periody: issledovaniye tsytokinovogo statusa i sodержaniya SFAS-liganda [Hyperplastic processes of endometritis in different age groups: cytokinethe new status and content of the SFAS-ligand]. *Aku-*

sherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology, 4, 63-68 [in Russian].

9. Makarov, I.O., Ovsyannikova, T.V., & Sheshukova, N.A. (2010). Molekulyarnye aspekty giperplasticheskikh aspektov v endometrii [Molecular aspects of hyperplastic processes in the endometrium]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa – Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*, 10 (6), 18-21 [in Russian].

10. Martirosyan, K.A., Karachentsova, I.V., & Politova, A.P. (2011). Kompleknoye lecheniye giperplasticheskikh protsessov endometriya u bolnykh perioda pre- i postmenopauzy [Complex treatment of endometrial hyperplastic processes in patients of the pre- and postmenopausal period]. *Vestnik RGMU – Bulletin of RSMU*, 2, 109-112 [in Russian].

11. Rozhkovska, N.M., Zhelezov, D.M., & Sytnikova, V.O. (2009). Dyferentsiirovani pidkhody do orhanozberihaiuchoho likuvannya hiperplastichnykh protsesiv endometrii [Differentiated approaches to organo-preserving treatment of endometrial hyperplastic processes]. *Zdorovyie zhenshchiny – Health of Woman*, 7, 98-101 [in Ukrainian].

12. Sidorova, I.S., Sheshukova, N.A., & Fedotova, A.S. (2008). Sovremennyy vzglyad na problemy giperplasticheskikh protsessov v endometrii [Contemporary a look at the problem of hyperplastic processes in the endometrium]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa – Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*, 8 (5), 18-22 [in Russian].

13. Tatarchuk, T.F., Kalugina, Yu.A., & Tutchenko, T.N. (2015). Giperplasticheskiye protsessy endometriya: chto novogo? [Hyperplastic processes of endometrium: what's new?]. *Reproduktivnaya endokrinologiya – Reproductive Endocrinology*, 5 (25), 7-13 [in Russian].

14. Chayka, V.K., Malova, I.G., & Postolyuk, L.V. (2007). Differentsirovaniy podkhod k kompleksnomu lecheniyu giperplasticheskikh protsessov endometriya u zhenshchin reproduktyvnoho vozrasta [Differentiated approach to complex treatment of endometrial hyperplastic processes in women of reproductive age]. *Zdorovyie zhenshchiny – Health of Women*, 3 (31), 79-83.

15. Chernukha, G.E., Dumanovskaya, M.R., & Burmenskaya, O.V. (2013). Ekspressiya genov, reguliruyushchikh apoptoz, pri raznykh tipakh giperplazii endometriya i endometrioidnoy kartsynome [Expression of genes regulating apoptosis, with different types of hyperplasia endometrial and endometrioid carcinoma syndrome]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 1, 63-69.

16. Chernukha, G.E., Shigoreva, T.V., & Mogirevskaya, O.A. (2011). Ekspressiya retseptorov k polovym steroidnym gormonam i kletochnaya proliferatsiya pri raznykh formakh giperplazii endometriya. Vliyaniye vnutrimatochnoy levonorgestrel-rilizing-sistemy [Expression of receptors for sex steroid hormones and cell prolifigation in different forms of endometrial hyperplasia. Influence intrauterine device levonorgestrel-leasing system]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 6, 64-69 [in Russian].

17. Sheshukova, N.A., Makarov, I.O., & Ovsyannikova, T.V. (2011). Giperplasticheskiye protsessy endometriya: osobennosti proliferativnoy aktivnosti pri sochetanii s khronicheskim endometritiom [Hyperplastic endometrial processes: features of proliferative activity when combined with chronic endometritis]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya – Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, 5 (3), 10-15 [in Russian].
18. Acmaz, G., Aksoy, H., & Albayrak, E. (2014). Evaluation of endometrial precancerous lesions in postmenopausal obese women-a high risk group? *Asian. Pac. J. Cancer Prev.*, 15 (1), 195-198.
19. Giuntoli, R.L., Gerardi, M.A., & Yemelyanova, A.V. (2012). Stage I noninvasive and minimally invasive uterine serous carcinoma: comprehensive staging associated with improved survival. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 22 (2), 273-279.
20. Lacey, J.V., Sherman, M.E., & Rush, B.B. (2010). Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J. Clin. Oncol.*, 28 (5), 788-792.
21. Nieminen, T.T., Gylling, A., & Abdel-Rahman, W.M. (2009). Molecular analysis of endometrial tumorigenesis: importance of complex hyperplasia regardless of atypia. *Clin. Cancer Res.*, 15 (18), 5772-5783.
22. Zaino, R.J., Kanderer, J., & Trimble, C.L. (2006). Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *Cancer*, 106, 804-811.
23. Mutter, G.L., Zaino, R.J., & Baak, J.P.A. (2007). Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Int. J. of Gyn. Pathol.*, 26 (2), 103-114.

Отримано 12.02.19

УДК 618.14-006:618.14-002
DOI 10.11603/24116-4944.2019.1.10180

©И. Б. Вовк, Н. Е. Горбань, Т. А. Лысяная, Н. И. Нетреба, И. Г. Пономарева

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии
имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины»

РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ФАКТОРА В ГЕНЕЗЕ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Цель исследования – выявить возможную роль микробного и вирусного фактора в развитии неатипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста и оценить степень экспрессии рецепторов стероидных гормонов (эстрогена и прогестерона) в патологически измененной ткани.

Материалы и методы. Нами были исследованы 60 образцов эндометрия у женщин с неатипической гиперплазией эндометрия. Группа контроля была представлена 10 здоровыми женщинами репродуктивного возраста без гинекологической патологии. Проведены иммуногистохимические исследования материала: определение экспрессивности ядерного рецептора – эстрогена с помощью непрямого стрептавидин-пероксидазного метода выявления экспрессии антител к рецепторам эстрогенов (Clone SP1) (производство Thermo scientific, моноклональные кроличьи антитела, рабочее разведение 1:100–1:400, система детекции UltraVision LP), прогестерона (Clone YR85) (производство Thermo scientific, моноклональные кроличьи антитела, рабочее разведение 1:25–1:50, система детекции UltraVision LP) с морфометрическим их анализом и выявление плазмочитарных клеток CD-138 (Ab-2) (Syndecan-1) (производство Thermo scientific, мышинные антитела, рабочее разведение 1:10–1:20, система детекции UltraVision LP). Интенсивность иммуногистохимической реакции оценивали полуколичественным методом по 3-бальной шкале: «-/+» – отсутствие реакции; «++» – умеренная реакция; «+++» – выраженная реакция. Для каждого случая подсчитывался процент окрашенных с разной степенью интенсивности ядер. Распространенность реакции в цитоплазме оценивали полуколичественным методом следующим образом: 0 – нет окраски; 1 – менее 25 % положительно окрашенных клеток; 2 – более 25 % и менее 75 % положительно окрашенных клеток; 3 – однородная окраска более 75 % клеток.

Результаты исследования и их обсуждение. Перед проведением иммуногистохимического исследования гиперплазированной эндометриальной ткани нами проводился бактериологический и вирусологический анализ материала, полученного из полости матки с целью анализа микробного обсеменения у пациенток с неатипической гиперплазией эндометрия. Так, результаты данных исследований свидетельствуют о регистрации у всех пациенток с неатипической гиперплазией эндометрия различных видов микрофлоры, однако верифицированные титры в большинстве случаев не превышали 10^2 – 10^3 степени. Согласно полученным результатам, в посевах из полости матки чаще всего на питательных средах высевались анаэробные микроорганизмы – *Bacteroides*, обнаруженные у 30,0 % больных. Пациентки с неатипической гиперплазией эндометрия на современном этапе должны подвергаться не только бактериологическому и вирусологическому обследованию, но и иммуногистохимическому определению маркера CD-138, являющегося «золотым стандартом» подтверждения хронического эндометрита. Таким образом, хронический эндометрит является одним из важных патогенетических звеньев развития гиперплазии эндометрия, требующим не только своевременной и точной диагностики, но и новой тактики в подходах к лечению данной патологии, а именно на первом этапе назначения антибактериальной и противовирусной терапии в соответствии с результатами бактериально-вирусного обследования. Следовательно, мы можем говорить не только о гормонально-метаболическом пути развития гиперпластических процессов эндометрия, но и роли воспалительного фактора в возникновении данной патологии.

Выводы. Приведены данные о роли микробного и вирусного факторов в развитии неатипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Установлена структура микробного обсеменения полости матки у таких женщин. Антигены вируса цитомегалии в гиперплазированном эндометрии выявлены в 38,3 % случаев. Обнаружена гиперэкспрессия рецепторов стероидных гормонов в измененной эндометриальной ткани у женщин с неатипической гиперплазией эндометрия на фоне воспалительного процесса (CD-138 положительный), отличающаяся гетерогенностью и мозаицизмом экспрессии окрашивания, что, возможно, связано со степенью поражения клеточных элементов персистирующим влиянием бактериально-вирусного фактора.

Ключевые слова: гиперплазия; эндометрий; рецептор; эндометрит; эстроген; прогестерон.

РОЛЬ ЗАПАЛЬНОГО ФАКТОРА В ГЕНЕЗІ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ЗМІН ЕНДОМЕТРІЯ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Мета дослідження – виявити можливу роль микробного і вірусного чинника у розвитку неатипової гіперплазії ендометрія в жінок репродуктивного віку й оцінити ступінь експресії рецепторів стероїдних гормонів (естрогену та прогестерону) в патологічно змінній тканині.

Матеріали та методи. Ми дослідили 60 зразків ендометрія в жінок із неатиповою гіперплазією ендометрія. Група контролю була представлена 10 здоровими жінками репродуктивного віку без гінекологічної патології. Проведено імуногістохімічні дослідження матеріалу: визначення експресивності ядерного рецептора – естрогену за допомогою непрямого стрептавидин-пероксидазного методу виявлення експресії антитіл до рецепторів естрогенів (Clone SP1) (виробництво Thermo scientific, моноклональні кролячі антитіла, робоче розведення 1:100 – 1:400, система детекції UltraVision LP), прогестерону (Clone YR85) (виробництво Thermo scientific, моноклональні кролячі антитіла, робоче розведення 1:25–1:50, система детекції UltraVision LP) з морфометричним їх аналізом і виявлення плазмочитарних клітин CD-138 (Ab-2) (Syndecan-1) (виробництво Thermo scientific, мишачі антитіла, робоче розведення 1:10–1:20, система детекції UltraVision LP). Інтенсивність імуногістохімічної

реакції оцінювали напівкількісним методом за 3-бальною шкалою: «-/+» – відсутність реакції; «+++» – помірною реакція; «++++» – виражена реакція. Для кожного випадку підраховується відсоток забарвлених із різним ступенем інтенсивності ядер. Поширеність реакції в цитоплазмі оцінювали напівкількісним методом таким чином: 0 – немає забарвлення; 1 – менше 25 % позитивно забарвлених клітин; 2 – більше 25 % і менше 75 % позитивно забарвлених клітин; 3 – однорідне забарвлення більше 75 % клітин.

Результати дослідження та їх обговорення. Перед проведенням імуногістохімічного дослідження гіперплазованої ендометріальної тканини ми проводили бактеріологічний і вірусологічний аналіз матеріалу, отриманого з порожнини матки з метою аналізу мікробного обсіменіння у пацієток із неатиповою гіперплазією ендометрія. Так, результати даних досліджень свідчать про реєстрацію у всіх пацієток із неатиповою гіперплазією ендометрія різних видів мікрофлори, однак верифіковані титри в більшості випадків не перевищували 10^2 – 10^3 ступеня. Згідно з отриманими результатами, у посівах з порожнини матки найчастіше на поживних середовищах висівали анаеробні мікроорганізми – *Bacteroides*, виявлені у 30,0 % хворих. Пацієткам із неатиповою гіперплазією ендометрія на сучасному етапі призначали не тільки бактеріологічне і вірусологічне обстеження, а й здійснення імуногістохімічного визначення маркера CD-138, що є «золотим стандартом» підтвердження хронічного ендометриту. Таким чином, хронічний ендометрит є однією з важливих патогенетичних ланок розвитку гіперплазії ендометрія, що вимагає не тільки своєчасної та точної діагностики, але і нової тактики в підходах до лікування даної патології, а саме на першому етапі призначення антибактеріальної і противірусної терапії відповідно до результатів бактеріально-вірусного обстеження. Отже, ми можемо говорити не тільки про гормонально-метаболічний шлях розвитку гіперпластичних процесів ендометрія, а й роль запального фактора у виникненні даної патології.

Висновки. Наведені дані про роль мікробного і вірусного факторів у розвитку неатипової гіперплазії ендометрія в жінок репродуктивного віку. Встановлено структуру мікробного обсіменіння порожнини матки в таких жінок. Антигени вірусу цитомегалії в гіперплазованому ендометрії виявлені в 38,3 % випадків. Визначена гіперекспресія рецепторів стероїдних гормонів у змінній ендометріальній тканині в жінок із неатиповою гіперплазією ендометрія на тлі запального процесу (CD-138 позитивний), що відрізняється гетерогенністю і мозаїцизмом експресії зафарбовування, що, можливо, пов'язано зі ступенем ураження клітинних елементів персистуючим впливом бактеріально-вірусного чинника.

Ключові слова: гіперплазія; ендометрій; рецептор; ендометрит; естроген; прогестерон.

THE ROLE OF THE INFLAMMATORY FACTOR IN THE GENESIS OF HYPERPLASTIC CHANGES OF ENDOMETRIUM IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

The aim of the study – to identify the possible role of microbial and viral factors in the development of non-typical endometrial hyperplasia in women of reproductive age and assess the degree of expression of steroid hormone receptors (estrogen and progesterone) in pathologically altered tissue.

Materials and Methods. We investigated 60 endometrial specimens in women with non-atypical endometrial hyperplasia. The control group was represented by 10 healthy women of reproductive age without gynecological pathology. Immunohistochemical studies of the material were performed: determination of the expressiveness of the nuclear receptor – estrogen using an indirect streptavidin-peroxidase method for detecting expression of antibodies to estrogen receptors (Clone SP1) (manufactured by Thermo scientific, monoclonal rabbit antibodies, working dilution 1: 100 – 1: 400, UltraVision detection system LP), progesterone (Clone YR85) (production of Thermo scientific, monoclonal rabbit antibodies, working dilution 1: 25-1: 50, UltraVision LP detection system), with their morphometric analysis and identification of plasmacytic cells CD-138 (Ab-2) (Syndecan-1) (manufactured Thermo scientific, murine, working dilution 1: 10-1: 20, UltraVision LP Detection System). The intensity of the immunohistochemical reaction was evaluated by a semi-quantitative method on a 3-point scale: “- / +” – no reaction, “++” – moderate reaction; “+++” is a pronounced reaction. For each case, the percentage of nuclei stained with varying degrees of intensity was calculated. The prevalence of the reaction in the cytoplasm was assessed by a semi-quantitative method as follows: 0 – no color; 1 – less than 25 % positively stained cells; 2 – more than 25 % and less than 75 % of positively stained cells; 3 – homogeneous staining of more than 75 % of cells.

Results and Discussion. Before conducting an immunohistochemical study of a hyperplastic endometrial tissue, we carried out a bacteriological and virological analysis of material obtained from the uterus to analyze microbial dissemination in patients with non-atypical endometrial hyperplasia. Thus, the results of these studies indicate the registration of different types of microflora in all patients with non-atypical endometrial hyperplasia, however, the verified titers in most cases did not exceed 10^2 – 10^3 degrees. According to the obtained results, in crops from the uterus, most often on nutrient media, anaerobic microorganisms were sown – *Bacteroides*, found in 30.0 % of patients. Patients with non-atypical endometrial hyperplasia at the present stage should be subjected not only to bacteriological and virological examination, but also to the immunohistochemical determination of the marker CD-138, which is the “gold standard” of confirmation of chronic endometritis. Thus, chronic endometritis is one of the important pathogenetic links in the development of endometrial hyperplasia, which requires not only timely and accurate diagnosis, but also new tactics in approaches to the treatment of this pathology, namely, at the first stage of prescribing antibacterial and antiviral therapy in accordance with the results of bacterial – virus examination. Consequently, we can speak not only about the hormonal and metabolic pathway of the development of endometrial hyperplastic processes, but also the role of the inflammatory factor in the occurrence of this pathology.

Conclusions. The data on the role of microbial and viral factors in the development of nonatypical endometrial hyperplasia in women of reproductive age is presented. The structure of microbial seeding of the uterine cavity in such women was established. Cytomegalovirus antigens in the hyperplastic endometrium were detected in 38.3 % of cases. Overexpression of steroid hormone receptors was found in modified endometrial tissue in women with nonatypical endometrial hyperplasia during an inflammatory process (CD-138 positive), which is distinguished by heterogeneity and mosaicism of staining expression, which may be due to the degree of damage to cellular elements by the persistent effect of bacterial virus.

Key words: hyperplasia; endometrium; receptor; endometritis; estrogen; progesterone.

ВСТУПЛЕНИЕ. На сегодняшний день, согласно последним международным протоколам, гиперплазия эндометрия характеризуется как мультифакториальная проблема: с позиций онконастороженности (как предшественник аденокарциномы эндометрия), с четким морфологическим определением ее как неравномерной неинвазивной пролиферации эндометриальных желез с увеличением соотношения желез к строме в сравнении с эндометрием пролиферативного типа и с установленной этиологической причиной в виде непрерывной стимуляции эндометрия эстрогенами без оппозиционного влияния адекватных уровней прогестерона [18–21], что реализуется сложным путем активации связей на рецепторном уровне в клетках эндометрия [23].

Анализ научных обзоров показывает, что около 52–74 % больных с гиперпролиферативными заболеваниями эндометрия, которые получали гормональную терапию, сталкиваются с персистенцией заболевания, с неудовлетворительными результатами хирургического лечения, отсутствием полноценной ремиссии после органосохраняющих операций [8].

Несмотря на наличие большого количества исследований по данной проблеме, вопросы адекватной диагностики и подходов к тактике лечения таких заболеваний до сих пор остаются предметом научного поиска, что заставило нас анализировать различные патогенетические звенья в формировании гиперпластических изменений эндометриальной ткани для выявления их возможного патологического влияния.

Так, на сегодняшний день актуальность приобретает теория о хроническом воспалении матки, при котором происходит искажение реализации действия эстрогенов на эндометрий и угнетение функциональной активности нейтрофилов, что приводит к возникновению иммунного дисбаланса [2, 3].

Следует отметить, что бактериально-вирусная инфекция имеет иммунодепрессивное влияние на организм, что является основой для формирования патологического процесса. Хронический воспалительный процесс инициирует дистрофические изменения эпителия, нарушения межклеточных контактов и инфильтрацию стромы лейкоцитами и лимфоцитами. Снижается герметизация покровного эпителия, уменьшается количество гликогена и нарушается дифференцировка клеток в процессе метоплазии. Одновременно возникает вторичный местный иммунодефицит клеточных и гуморальных иммунных реакций [5–7].

Имеются единичные работы об исследовании микрофлоры у женщин с простой гиперплазией эндометрия, в котором указывается, что в 62,3 % пациенток репродуктивного возраста в полости матки обнаруживаются инфекционные агенты неспецифической этиологии при отсутствии достоверных клинико-лабораторных, ультразвуковых, гистероскопических и патоморфологических маркеров воспалительного процесса в эндометрии [4].

Отдельные авторы отмечают, что отсутствие роста микрофлоры из полости матки не исключает наличие инфекционных агентов в ткани эндометрия [10–12]. В исследовании, проведенном В. Е. Радзинским и соавт. (2017), удельный вес аутоиммунного эндометрита составил 28,4 % ($n=98$) от общего числа пациенток с наруше-

ниями в репродуктивной системе ($n=345$) [17]. При этом роль вирусного инфицирования изучено недостаточно, не установлен видовой спектр, а также вопрос о влиянии на возможность возникновения гиперпластических процессов эндометрия до сих пор не получил однозначного ответа.

Также, учитывая стратегию онконастороженности в современном медицинском мире, следует отметить появление единичных работ о возможной роли микробиома в этиологии и прогрессировании рака эндометрия [1], предшественником которого, по данным современных протоколов, в ряде случаев является гиперплазия эндометрия [22]. Следует учитывать, что заболеваемость гиперплазиями эндометрия оценивается по меньшей мере в три раза выше, чем раком эндометрия, и при отсутствии лечения может прогрессировать до рака эндометрия [13, 14].

Низкая эффективность лечебно-профилактических мероприятий на современном этапе объясняется отсутствием этиологической направленности вследствие недостаточного представления об основных механизмах гиперпролиферативных процессов в матке [9].

Целесообразность детализации патогенетических аспектов гиперпролиферативной патологии эндометрия обусловлена улучшением диагностики и включением в терапию мероприятий, связанных с изменениями функций различных компонентов иммунной системы и участием инфекционного фактора. Только комплексный подход к решению проблемы гиперпролиферативных заболеваний эндометрия позволит разработать эффективный алгоритм ведения этой категории пациенток.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – выявить возможную роль микробного и вирусного фактора в развитии неатипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста и оценить степень экспрессии рецепторов стероидных гормонов (эстрогена и прогестерона) в патологически измененной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Нами были исследованы 60 образцов эндометрия у женщин с неатипической гиперплазией эндометрия. Группа контроля была представлена 10 здоровыми женщинами репродуктивного возраста без гинекологической патологии. Проведены иммуногистохимические исследования материала: определение экспрессивности ядерного рецептора – эстрогена с помощью непрямого стрептавидин-пероксидазного метода выявления экспрессии антител к рецепторам эстрогенов (Clone SP1) (производство Thermo scientific, моноклональные кроличьи антитела, рабочее разведение 1:100–1:400, система детекции UltraVision LP), прогестерона (Clone YR85) (производство Thermo scientific, моноклональные кроличьи антитела, рабочее разведение 1:25–1:50, система детекции UltraVision LP) с морфометрическим их анализом и выявление плазмочитарных клеток CD-138 (Ab-2) (Syndecan-1) (производство Thermo scientific, мышиные антитела, рабочее разведение 1:10–1:20, система детекции UltraVision LP).

Интенсивность иммуногистохимической реакции оценивали полуквантитетным методом по 3-бальной шкале: «-/+» – отсутствие реакции; «+++» – умеренная реакция; «++++» – выраженная реакция. Для каждого случая подсчитывался процент окрашенных с разной степенью интенсивности ядер.

Распространенность реакции в цитоплазме оценивали полуколичественным методом следующим образом: 0 – нет окраски; 1 – менее 25 % положительно окрашенных клеток; 2 – более 25 % и менее 75 % положительно окрашенных клеток; 3 – однородная окраска более 75 % клеток.

Оценка результатов – использование светового микроскопа Olympus BX 51 (Япония). Для обработки данных использовали стандартные статистические процедуры с помощью Microsoft Excel.

Все исследования проводились в ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины» (лаборатория патоморфологии, руководитель – член-корреспондент НАМН Украины, профессор Т. Д. Задорожная; лаборатория микробиологии, руководитель – кандидат биологических наук Т. А. Лысяная; лаборатория вирусологии, руководитель – кандидат биологических наук Н. И. Нетребя).

Гистологическое исследование проводилось в соответствии с протоколом показателей нормального эндометрия с учетом фазы и дня менструального цикла, согласно классических критериев R. W. Noyes и соавт. [3, 4] и Протокола исследования эндометрия, разработанного в лаборатории патоморфологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины» (утверждено РПК «Патологическая анатомия» МЗ Украины и АМН Украины от 22.01.2010 г., ученым советом Института от 15.02.2018 г.).

Все исследованные образцы были верифицированы согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2014) как гиперплазия эндометрия без атипии (отсутствуют признаки цитологической атипии).

Бактериологический анализ материала из полости матки включал исследования аэробной (стафилококк, стрептококк, кишечная палочка, энтеробактерии, грибы рода *Candida* и т. д.) и анаэробной флоры (лактобациллы, бактероиды и т. п.) с использованием набора селективных дифференциально-диагностических питательных сред. Во всех высеянных культурах изучали морфологические, бактериальные, культуральные и биологические свойства.

Для выявления степени вирусной нагрузки использован непрямой метод Кунса в модификации с использованием меченых моноклональных антител к цитомегалии и генитальному герпесу, оценка результатов производилась с помощью люминесцентного микроскопа (ЛЮМАМ-1). Анализ количественной нагрузки обсеменения эндометриальной ткани производился по степени экспрессии от «0» до «4» («0» – отсутствие признаков антигена; «+» – степень экспрессии антигенов сомнительная; «++» – степень экспрессии антигенов слабопозитивная; «+++» – степень экспрессии антигенов позитивная; «++++» – степень экспрессии антигенов резкопозитивная).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Перед проведением иммуногистохимического исследования гиперплазированной эндометриальной ткани нами проводился бактериологический и вирусологический анализ материала, полученного из полости матки с целью анализа микробного обсеменения у пациенток с неатипической гиперплазией эндометрия.

Так, результаты данных исследований свидетельствуют о регистрации у всех пациенток с неатипической ги-

перплазией эндометрия различных видов микрофлоры, однако верифицированные титры в большинстве случаев не превышали 10^2 – 10^3 степени.

Согласно полученным результатам, в посевах из полости матки чаще всего на питательных средах высевались анаэробные микроорганизмы – *Bacteroides*, обнаруженные у 30,0 % больных.

В спектр аэробной грамположительной микрофлоры, выделенной из полости матки, чаще всего входили *S. faecalis* (20,0 %), *Str. agalactiae* (13,3 %), *St. epidermidis* (*зем*) (16,7 %) и *St. epidermidis* (11,7 %).

Среди энтеробактерий зарегистрировано наибольшую частоту контаминации полости матки *E. coli* – у 21,7 % пациенток. С меньшей частотой высевались *Enterobacter spp.* (11,7 %) и *Klebsiella spp.* (6,7 %).

Грибы рода *Candida* выделялись из полости матки только у 5,0 % обследованных.

Полный спектр выявленных микроорганизмов представлен на диаграмме (рис. 1).

Как свидетельствуют данные, представленные на рисунке 1, в посевах из полости матки у женщин с гиперпролиферативной патологией эндометрия анаэробы составили около трети от всех выделенных микроорганизмов. Примечательно, что среди них преобладали грамотрицательные бактерии рода *Bacteroides*. Среди аэробных микроорганизмов преобладали представители семейства *Enterobacteriaceae*, в частности *E. coli* и грамположительные кокки (стафилококки и стрептококки).

Наличие бактерий рода *Enterococcus* и других условно-патогенных микроорганизмов в несвойственном для них биотопе – полости матки – может свидетельствовать о процессе транслокации их из кишечного биотопа на фоне снижения колонизационной резистентности слизистых оболочек у женщин с гиперпластическими заболеваниями эндометрия.

Широкий спектр выделенных представителей семейства *Enterobacteriaceae* у обследованных пациенток указывает на неблагополучие в исследуемом биотопе, а выявление золотистого стафилококка, который является патогеном, свидетельствует о наличии хронического очага воспаления (хронического течения заболевания) в организме женщины.

С целью верификации диагноза хронического эндометрита нами проведено иммуногистохимическое исследование гиперплазированного эндометрия на маркер CD-138, являющийся современным индикатором наличия хронического эндометрита.

Было установлено, что из 60 больных с неатипической гиперплазией эндометрия у 19 (31,7 %) определялось наличие структурно-морфологических признаков хронического эндометрита, что подтверждалось иммуногистохимически наличием маркера воспаления CD-138, в то время как при бактериологическом исследовании содержимого из полости матки микрофлора выявлялась у всех обследованных больных.

Для выявления возможной роли вирусной нагрузки в гиперплазированном эндометрии при наличии хронического воспалительного процесса нами параллельно был проведен анализ вирусологического спектра в мазках-отпечатках обследованных пациенток. Так, было установлено, что у 38,3 % обследованных в

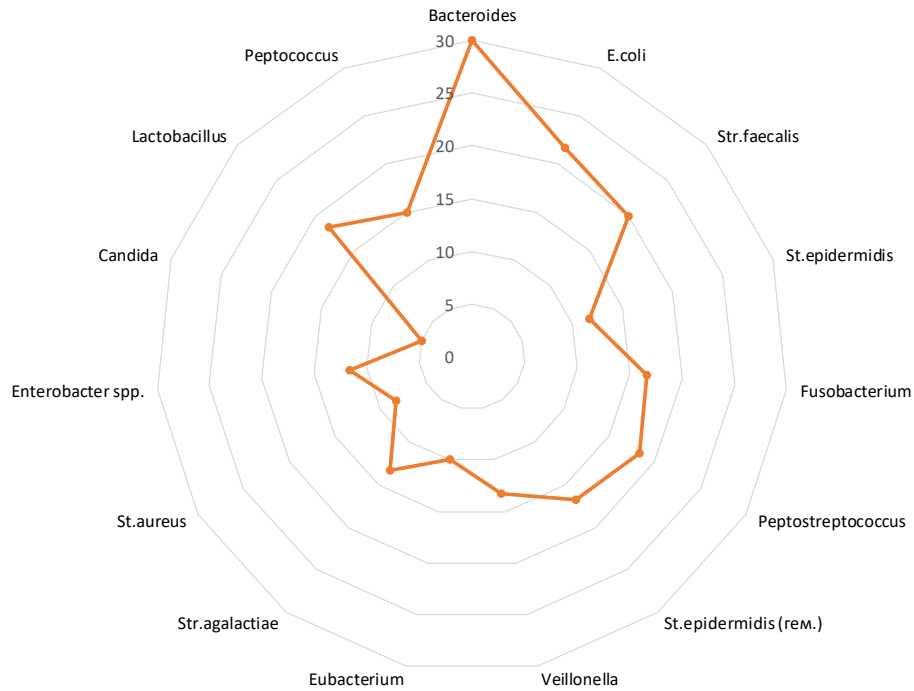


Рис. 1. Структура микробного обсеменения полости матки у пациенток репродуктивного возраста с неатипической гиперплазией эндометрия, %.

органе-мишени – эндометрии – обнаруживались положительная экспрессия антигенов вируса цитомегалии в диагностически значимых концентрациях (рис. 2), в то время как антигены вируса генитального герпеса экспрессировались в гиперплазированном эндометрии достоверно реже – всего у 8,3 % пациенток.

Полученные данные позволили нам предположить мультифакториальный генез развития неатипической гиперплазии эндометрия, где бактериально-вирусному фактору отводится не последняя роль.

Это дает основания считать, что гиперплазия эндометрия у части больных может формироваться в условиях локального персистирования вирусных частиц с соответствующим их негативным влиянием на жизненный цикл клеток и в условиях хронического воспалительного процесса в органе потенцирует возникновение нарушений в репродуктивной системе женщины.

На основании вышеизложенного материала нам представляется логичным, что первоочередным вопросом в выборе подходов к диагностике причин возникновения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста должно быть исследование микробного обсеменения с последующим включением этапа антибактериальной терапии до проведения гормональной коррекции в схему персонализированного подхода к ведению таких пациенток.

Но, принимая во внимание, что все же функциональная активность эндометрия постоянно находится под контролируемым влиянием циклической секреции стероидных гормонов, благодаря высокоафинным рецепторам к стероидам [9], нами были проанализированы степени экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эпителиальном и стромальных компонентах гиперплазированного эндометрия больных репро-

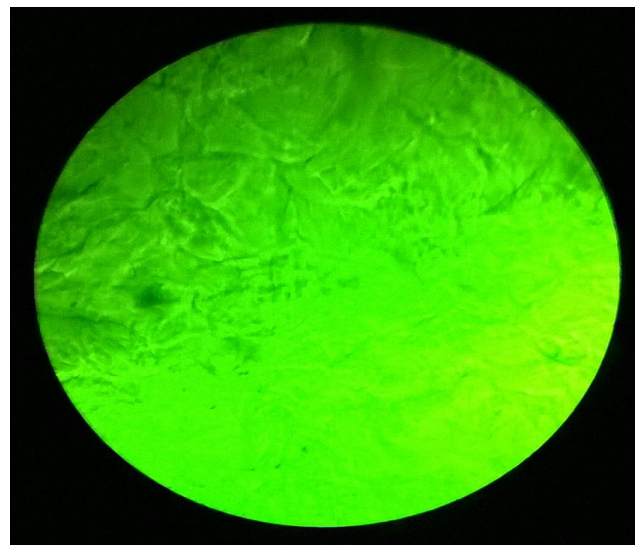


Рис. 2. Специфическая люминесценция антигенов вируса цитомегалии. Непрямой метод Кунса в модификации с применением меченых флуоресцирующим красителем моноклональных антител к ЦМВ. Положительная реакция («+++»). Микрофотография. Об.х90. Ок.х5.

дуктивного возраста в динамике менструального цикла в зависимости от наличия или отсутствия признаков воспалительного процесса (экспрессия CD-138 в гиперплазированном эндометрии).

Это было важным и с позиции выявления глубины поражения морфологических структур рецепторного аппарата при наличии бактериально-вирусных факторов. Полученные результаты сравнивались со степенью

экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов у здоровых женщин.

Так, при исследовании эндометрия пролиферативной фазы менструального цикла у здоровых женщин отмечена однородная и интенсивная экспрессия как эстрогеновых, так и прогестероновых рецепторов, что выражалось экспрессией эстрогеновых рецепторов на уровне 100 % в клетках эпителия железистого компонента и 90 % в стромальном компоненте. Экспрессия прогестероновых рецепторов при этом в железистом компоненте отмечалась в 90 %, в стромальном – в 70 % соответственно.

При подсчете интенсивности выраженности экспрессии изучаемых рецепторов в пролиферативной фазе менструального цикла у пациенток с неатипической гиперплазией эндометрия на фоне воспалительного процесса (положительный CD-138) нами были отмечены выраженная гетерогенность и мозаицизм экспрессии эстрогеновых рецепторов как в пролиферативную, так и в секреторную фазы цикла в клетках эпителия железистого компонента (на уровне 90–95 % соответственно) при более однородно сохраненных показателях гиперэкспрессии рецепторов в эпителии стромы – на 85–95 %.

Прогестероновые рецепторы в пролиферативной фазе менструального цикла у пациенток с неатипической гиперплазией эндометрия на фоне воспалительного процесса также имели достаточно сниженные стромальные показатели (до 50 %) на фоне не такого значительного снижения интенсивности экспрессии рецепторов прогестерона в клетках эпителия желез (до 75 %).

При анализе показателей средней секреторной фазы менструального цикла у здоровых женщин выявлялось резкое снижение экспрессии эстрогеновых рецепторов в клетках эпителия железистого компонента до 20–25 %, в клетках эпителия стромы этот показатель достигал 30 %. Односторонняя реакция рецепторной экспрессии наблюдалась и в динамичном изменении высоких показателей прогестерона во второй фазе у здоровых женщин – выявление на уровне 80 % в железистом и 90 % в стромальном компонентах неизменного эндометрия, что сочетается с выводами других авторов [17].

Значительные изменения рецептивности эстрогеновых рецепторов наблюдались во второй половине менструального цикла у пациенток с гиперплазией эндометрия на фоне хронического эндометрита, что выявлялось повышенной экспрессией – до 95 % в клетках эпителия железистых структур и до 90 % в клетках эпителия стромы, являясь признаком несостоявшейся секреторной трансформации эндометриальной ткани. Как и в пролиферативной фазе менструального цикла, экспрессия эстрогеновых рецепторов отличалась выраженной гетерогенностью интенсивности окрашивания, что проявлялось даже единичными участками с отсутствием рецептивности, что может развиваться на фоне длительного персистирующего воспалительного процесса, приводящего к явлениям фиброобразования стромы, которые способствуют асинхронности работы рецепторного аппарата и приводят к неполноценной секреторной трансформации эндометрия, вызывая его патологические изменения [15].

Что касается выраженности экспрессии прогестероновых рецепторов в секреторной фазе цикла, при

неатипической гиперплазии эндометрия на фоне воспалительного процесса, эти показатели были снижены по сравнению с таковыми у здоровых женщин и составили в клетках эпителия желез около 50 %, а в эпителии стромы – до 60 %, при этом характерной особенностью их была гетерогенность интенсивности прокрашивания клеток.

Полученные результаты позволяют рассматривать наличие инфекционных патогенов в эндометрии как один из возможных триггеров развития гиперпластических процессов, приводящих к морфофункциональным его нарушениям с изменением экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов.

Пациентки с неатипической гиперплазией эндометрия на современном этапе должны подвергаться не только бактериологическому и вирусологическому обследованию, но и иммуногистохимическому определению маркера CD-138, являющегося «золотым стандартом» подтверждения хронического эндометрита.

Таким образом, хронический эндометрит является одним из важных патогенетических звеньев развития гиперплазии эндометрия, требующим не только своевременной и точной диагностики, но и новой тактики в подходах к лечению данной патологии, а именно на первом этапе назначения антибактериальной и противовирусной терапии в соответствии с результатами бактериально-вирусного обследования. Следовательно, мы можем говорить не только о гормонально-метаболическом пути развития гиперпластических процессов эндометрия, но и роли воспалительного фактора в возникновении данной патологии.

Выводы. 1. У пациенток репродуктивного возраста с неатипической гиперплазией эндометрия персистенция бактериальных агентов в содержимом полости матки в незначительной концентрации отмечена у всех обследованных, вирусных – 38,3 %, что отражает значительную этиологическую роль бактериально-вирусного инфицирования, участвующего в реализации воспалительного процесса и формировании гиперпролиферативной патологии.

2. Морфологические признаки хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста с неатипической гиперплазией эндометрия с помощью маркера CD-138 выявляются у трети пациенток – в 31,7 %.

3. Гиперэкспрессия рецепторов стероидных гормонов при наличии неатипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста сочетается с признаками явной гетерогенности их выраженности, что, возможно, связано со степенью поражения клеточных элементов персистирующим влиянием бактериально-вирусного фактора.

4. Выявление морфологических признаков воспалительного процесса в гиперплазированном эндометрии с анализом спектра его возможных возбудителей обосновывает необходимость проведения противовоспалительной и противовирусной терапии до назначения протокольного гормонального лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. Учитывая доказанную роль воспалительного фактора как одного из триггерных моментов в развитии неатипической гиперплазии эндометрия, перспективными представляются исследования в данном направлении при наличии иных типов пролиферативных процессов

эндометрия, например при полипах тела матки. Что касается установленной измененной рецептивности стероидных гормонов в гиперплазированном эндометрии

(эстрогеновых и прогестероновых рецепторов), важными являются поиск возможных вспомогательных маркеров прогнозирования таких состояний, поиск патогенетически обоснованных подходов к ведению таких пациенток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer / M. R. Walther-Antônio, J. Chen, F. Multinu [et al.] // *Genome Med.* – 2016. – Vol. 8 (1). – P. 122.

2. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology / I. Moreno, E. Cicinelli, I. Garcia-Grau [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218 (6). – P. 602.

3. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бактериально-вирусным эндометритом / Л. И. Мальцева, Р. И. Шарипова, Д. Э. Цыплаков, М. Е. Железова // *Практическая медицина.* – 2017. – Т. 7 (108). – С. 87–91.

4. Состояние микроценоза полости матки у пациенток с простыми гиперплазиями эндометрия / И. И. Куценко, Э. Р. Аракелян, И. О. Боровиков, Ю. С. Сафронова // *Современные проблемы науки и образования.* – 2014. – № 2. – С. 283.

5. Микрофлора влагалища и цервикального канала у женщин с полипами шейки матки / О. В. Макаров, Т. Н. Савченко, В. А. Алёшкин [и др.] // *Вестник Российского государственного медицинского университета.* – 2011. – № 4. – С. 43–47.

6. Подольський Вл. В. Стан мікробіоценозу урогенітальних органів у жінок з порушенням репродуктивного здоров'я та змінами вегетативного гомеостазу / Вл. В. Подольський, Т. О. Лісяна, І. Г. Пономарьова // *Здоров'я жінчини.* – 2015. – № 2. – С. 142–150.

7. Пономаренко К. Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе / К. Ю. Пономаренко // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2017. – Т. 66, № 4. – С. 90–97.

8. Лукач А. А. Гиперпластические процессы гениталий, ассоциированные с инфекционными патогенами (патогенез, клиника, диагностика) : автореф. дисс. на соискание ученой степени д-ра мед. наук / А. А. Лукач. – М., 2010. – 43 с.

9. Особливості аеробної та анаеробної мікрофлори у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки і ендометрія / І. Б. Вовк, А. Г. Корнацька, Т. О. Лісяна [та ін.] // *Здоров'я жінчини.* – 2016. – № 2. – С. 102–106.

10. Даньшина А. В. Микроэкологические особенности компонентов биопленки репродуктивного тракта женщин : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. биол. наук / А. В. Даньшина. – Ульяновск, 2012. – 22 с.

11. Franasia J. M. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies / J. M. Franasia, R. T. Jr. Scott // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 104 (6). – P. 1364–1371.

12. Доброхотова Ю. Э. Микробиота репродуктивного тракта и гиперпластические процессы эндометрия (обзор литературы) / Ю. Э. Доброхотова, К. К. Якубова // *РМЖ. Медицинское обозрение.* – 2018. – № 10. – С. 14–16.

13. Kurman R. J. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients / R. J. Kurman, P. F. Kaminski, H. J. Norris // *Cancer.* – 1985. – Vol. 56. – P. 403–412.

14. Incidence of endometrial hyperplasia / S. D. Reed, K. M. Newton, W. L. Clinton [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 200 (6). – P. 678.e1–678.e6.

15. Lax S. F. Endometritis: Rare disease with clinical importance? / S. F. Lax // *Der Pathologe.* – 2016. – Vol. (6). – P. 521–525. doi: 10.1007/s00292-016-0237-x.

16. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита / В. Е. Радзинский, Ю. А. Петров, Е. А. Калинина [и др.] // *Казанский медицинский журнал.* – 2017. – № 1 (98). – С. 27–34.

17. Иммуногистохимические исследования экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эндометрии женщин в ходе нормального менструального цикла / М. Х. Ашхаб, А. Л. Владимирцева, Н. Н. Шелястина, И. И. Бабиченко // *Вестник РУДН. Серия «Медицина».* – 2002. – № 1.

18. Табакман Ю. Ю. Рак эндометрия : руководство для врачей / Ю. Ю. Табакман. – М. : Практическая медицина, 2009. – 172 с.

19. ACOG Committee Opinion No. 631. "Endometrial intraepithelial neoplasia." *Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 125. – P. 1272–1278.

20. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. / R. J. Kurman, M. L. Carcangiu, C. S. Herrington, R. H. Young editors. – Lyon : IARC, 2014.

21. Керівництво по клінічному веденню гіперплазії ендометрія Гонконгського коледжу акушерів і гінекологів (HKCOG) від вересня 2015 року № 16.

22. Керівництво Королівського коледжу акушерів і гінекологів (RCOG) та Британського товариства з гінекологічної ендоскопії (BSGE) від лютого 2016 року № 67.

23. Сергеев П. В. Рецепторы физиологически активных веществ / П. В. Сергеев, Н. Л. Шиманович, В. И. Петров. – Волгоград : Семь ветров, 1999.

REFERENCES

1. Walther-Antônio, M.R., Chen, J., Multinu, F., Hokenstad, A., Distad, T.J., Cheek, E.H., ... & Mariani, A. (2016). Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med.*, 25, 8 (1), 122.

2. Moreno, I., Cicinelli, E., Garcia-Grau, I., Gonzalez-Monfort, M., Bau, D., Vilella, F., ... & Simon, C. (2018). The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic

women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 218 (6), 602.

3. Maltseva, L.I., Sharipova, R.I., Tsyplakov, D.E., & Zhelezova, M.Ye. (2017). Morfofunktsionalnoye sostoyaniye endometriya u zhenshchin s bakterialno-virusnym endometritom [Morphofunctional state of the endometrium in women with

bacterial viral endometritis]. *Prakticheskaya meditsina – Practical Medicine*, 7 (108), 87-91 [in Russian].

4. Kutsenko, I.I., Arakelyan, E.R., Borovikov, I.O., & Safonova, Yu.S. (2014). Sostoyaniye mikrotsenoza polosti matki u patsiyentok s prostymi giperplaziyami endometriya [The state of uterine cavity microecocenosis in patients with simple endometrial hyperplasias]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya – Modern Problems of Science and Education*, 2, 283 [in Russian].

5. Makarov, O.V., Savchenko, T.N., Aloskin, V.A., Afanasyev, S.S., Voropayeva, Ye.A., Melnikov, A.V., & Batiyan, T.S. (2011). Mikroflora vlagalishcha i tservikalnogo kanala u zhenshchin s polipami sheyki matki [Vaginal and cervical microflora in women with cervical polyps]. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta – Bulletin of the Russian State Medical University*, (4), 43-47 [in Russian].

6. Podolskiy, V.I., Lisiana, T.O., & Ponomarova, I.H. (2015). Stan mikrobiotsenozu urogenitalnykh orhaniv u zhinok z porushenniam reproduktyvnoho zdorovia ta zminamy vehetatyvnoho homeostazu [Condition of microbiocenosis of urogenital organs in women with reproductive health and changes in vegetative homeostasis]. *Zdorovye zhenshchiny – Health of a Woman*, 2, 142-150 [in Ukrainian].

7. Ponomarenko, K.Yu. (2017). Retseptivnost endometriya u zhenshchin s narusheniyami v reproduktyvnoy sisteme [Endometrial receptivity in women with impaired reproductive system]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney – Journal of Obstetrics and Female Diseases*, 66, 4, 90-97 [in Russian].

8. Lukach, A.A. (2010). Giperplasticheskiye protsessy genitaliy, assotsirovannyye s infektsionnymi patogenami (patogenez, klinika, diagnostika) [Hyperplastic processes of the genitalia associated with infectious pathogens (pathogenesis, clinical presentation, diagnosis)]. *Extended abstract of Doctor's thesis*. Moscow [in Russian].

9. Vovk, I.B., Kornatska, A.H., Lysiana, T.O., Horban, N.Ye., & Ponomarov, I.H. (2016). Osoblyvosti aerobnoi ta anaerobnoi mikroflory u zhinok z hiperproliferatyvnymy zakhvoriuvanniyami matky i endometrii [Peculiarities of aerobic and anaerobic microflora in women with hyperproliferative uterine diseases and endometrium]. *Zdorovye zhenshchiny – Health of a Woman*, 2, 102-106 [in Ukrainian].

10. Danshina, A.V. (2012). Mikroekologicheskiye osobennosti komponentov bioplenki reproduktyvnoho trakta zhenshchin [Microecological features of the components of the biofilm of the reproductive tract of women]. *Extended abstract of Doctor's thesis*. Ulyanovsk [in Russian].

11. Fransiak, J.M., & Scott, R.T.Jr. (2015). Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. *Fertil. Steril. Dec.*, 104 (6), 1364-1371.

12. Dobrokhotova, Yu.E., & Yakubova, K.K. (2018). Mikrobiota reproduktyvnoho trakta i giperplasticheskiye protsessy endometriya (obzor literatury) [Reproductive tract microbiota and

endometrial hyperplastic processes (literature review)]. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye – Russian Medical Journal. Medical Review*, 10, 14-16 [in Russian].

13. Kurman, R.J., Kaminski, P.F., & Norris, H.J. (1985). The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*, 56, 403-412.

14. Reed, S.D., Newton, K.M., Clinton, W.L., Epplen, M., Garcia, R., & Allison, K. (2009). Incidence of endometrial hyperplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 200, 678, e1-6.

15. Lax, S.F. (2016). Endometritis: Rare disease with clinical importance? *Der Pathologe*, (6), 521-525. doi: 10.1007/s00292-016-0237-x.

16. Radzinskiy, V.E., Petrov, Yu.A., & Kalinina, E.A. (2017). Patogeneticheskiye osobennosti makrotipov khronicheskogo endometrita [Pathogenetic features of macrotypes of chronic endometritis]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal – Kazan Medical Journal*, 1 (98), 27-34 [in Russian].

17. Ashkhab, M.Kh., Vladimirtseva, A.L., Shelyastina, N.N., & Babichenko, I.I. (2002). Immunogistokhimicheskiye issledovaniya ekspressii retseptorov steroidnykh gormonov v endometrii zhenshchin v khode normalnogo menstrualnogo tsikla [Immunohistochemical studies of the expression of steroid hormone receptors in the endometrium of women during the normal menstrual cycle]. *Vestnik RUDN, ser. Meditsina. Akusherstvo i ginekologiya – Bulletin of PFU, series Medicine. Obstetrics and Gynecology*, 1 [in Russian].

18. Tabakman, Yu.Yu. (2009). *Rak endometriya: rukovodstvo dlya vrachey [Endometrial cancer: a guide for physicians]*. Moscow: Prakticheskaya meditsina [in Russian].

19. ACOG Committee Opinion No. 631. "Endometrial intraepithelial neoplasia." *Obstet. Gynecol.*, 125 (2015), 1272-1278.

20. Kurman, R.J., Carcangiu, M.L., Herrington, C.S., & Young, R.H. (Eds.). (2014). *WHO Classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed.* Lyon: IARC.

21. Kerivnystvo po klinichnomu vedenniu hiperplazii endometrii Honkonhskoho koledzhu akusheriv i hinekolohiv (HKCOG) № 16 vid veresnia 2015 roku [Guidelines for the clinical management of endometrial hyperplasia at the Hong Kong College of Obstetricians and Gynecologists (HKCOG) No. 16 of September 2015].

22. Kerivnystvo Korolivskoho koledzhu akusheriv i hinekolohiv (RCOG) ta Brytanskoho tovarystva z hinekolohichnoi endoskopii (BSGE) № 67 vid liutoho 2016 roku [The Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) and the British Society for Gynecological Endoscopy (BSGE) No. 67 of February 2016]. [in Ukrainian].

23. Sergeyev, P.V., Shimanovich, N.L., & Petrov, V.I. (1999). *Retseptory fiziologicheskii aktivnykh veshchestv [Receptors of physiologically active substances]*. Volgograd: Sem vetrov [in Russian].

Отримано 11.02.19

УДК 618.39-021.3-06:616.151.5
DOI 10.11603/24116-4944.2019.1.9663

©Л. В. Дубик

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

РОЛЬ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ В ПАТОГЕНЕЗІ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ

Мета дослідження – оцінити зміни деяких показників гемостазу в I триместрі вагітності в жінок із спонтанним абортom.

Матеріали та методи. Нами було обстежено 153 вагітних, які перебували на стаціонарному лікуванні в гінекологічному відділенні КМУ «МКПБ № 1», а також перебували на обліку в Жіночій консультації № 1. З них 30 жінок були із неускладненою вагітністю в терміні 6–12 тиж. (I група), 60 – із загрозою мимовільного аборту (II група), 34 – зі спонтанним абортom (III група) і 29 – з вагітністю, що не розвивається (IV група).

Результати дослідження та їх обговорення. У більшості вагітних із невиношуванням ранньої вагітності на момент обстеження були виявлені порушення в системі гемостазу, що свідчили про збільшення потенціалу згортання крові (гіперкоагуляцію). Так, показником активації внутрішнього шляху згортання служить зменшення величини активованого часткового тромбoplastинового часу ($P < 0,05$). Кількість фібриногену в групі із самовільним перериванням вагітності і вагітністю, що не розвивається, перевищує показники при неускладненій вагітності I триместру удвічі ($P < 0,05$). Аналіз агрегаційної активності тромбоцитів пацієнток із невиношуванням вагітності в ранні терміни виявив невелике, але достовірне збільшення агрегації тромбоцитів порівняно з показником при фізіологічній вагітності ($P < 0,05$).

Висновок. У жінок із невиношуванням вагітності спостерігаються зміни зі сторони системи гемостазу, які проявляються явищами гіперкоагуляції та активацією внутрішнього шляху згортання крові.

Ключові слова: невиношування вагітності; тромбоцити; фібриноген; агрегація тромбоцитів.

РОЛЬ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

Цель исследования – оценить изменения некоторых показателей гемостаза в I триместре беременности у женщин со спонтанным абортom.

Материалы и методы. Нами было обследовано 153 беременных, пребывающих на стационарном лечении в гинекологическом отделении КМУ «ГКРД № 1», а также состоящих на учете в Женской консультации № 1. Из них 30 женщин были с неосложненной беременностью в сроки 6–12 нед. (I группа), 60 – с угрозой самопроизвольного аборта (II группа), 34 – со спонтанным абортom (III группа) и 29 – с беременностью, которая не развивается (IV группа).

Результаты исследования и их обсуждение. У большинства беременных с невынашиванием ранней беременности на момент обследования были обнаружены нарушения в системе гемостаза, свидетельствующие об увеличении потенциала свертывания крови (гиперкоагуляции). Так, показателем активации внутреннего пути свертывания служит уменьшение величины активированного частичного тромбoplastинового времени ($P < 0,05$). Количество фибриногена в группе с самовольным прерыванием беременности и беременностью, которая не развивается, превышает показатели при неосложненной беременности I триместра вдвое ($P < 0,05$). Анализ агрегационной активности тромбоцитов пациенток с невынашиванием беременности в ранние сроки показал небольшое, но достоверное увеличение агрегации тромбоцитов по сравнению с показателем при физиологической беременности ($P < 0,05$).

Вывод. У женщин с невынашиванием беременности наблюдаются изменения со стороны системы гемостаза, проявляющиеся явлениями гиперкоагуляции и активацией внутреннего пути свертывания крови.

Ключевые слова: невынашивание беременности; тромбоциты; фибриноген; агрегация тромбоцитов.

THE ROLE OF HEMOSTASIS SYSTEM IN PATHOGENESIS OF REPRODUCTIVE LOSSES

The aim of the study – to evaluate changes in some hemostatic indices in the first trimester of pregnancy in women with spontaneous abortion.

Materials and Methods. We examined 153 pregnant women who had been in inpatient treatment at the Gynecological Department of the Municipal Health Care Facility "City Clinical Maternity Hospital No. 1, and are also registered in the Well-Woman Clinic No. 1. Among them, 30 women were with uncomplicated pregnancy for 6–12 weeks (Group I), 60 women were with the threat of miscarriage (Group II), 34 women were with spontaneous abortion (Group III) and 29 women were with blighted ovum (Group IV).

Results and Discussion. At the time of the survey the violations in the hemostasis system were revealed in most cases of early pregnancy loss, indicating an increase in the potential for blood coagulation (hypercoagulation). Thus, the index of activation of the internal coagulation pathway is a decrease in the value of the activated partial thromboplastin time ($P < 0,05$). The number of fibrinogen in a group with unauthorized termination of pregnancy and blighted ovum is twice that in case of uncomplicated pregnancy in the first trimester ($P < 0,05$). The analysis of aggregation activity of platelets in patients with early pregnancy loss revealed a small, but a significant increase in platelet aggregation compared to an indicator in case of physiological pregnancy ($P < 0,05$).

Conclusion. The changes of the system of hemostasis are observed in women with miscarriages, which are manifested by the phenomena of hypercoagulation and activation of the internal pathway of blood coagulation.

Key words: miscarriage; platelets; fibrinogen; platelet aggregation.

ВСТУП. Переривання вагітності на ранніх термінах є однією із провідних проблем акушерства. Втрата бажаної вагітності спостерігається у 30 % випадків, і немає тенденції до зменшення цього показника [1]. На жаль, у більш ніж половині випадків причини викидня залишаються невідомими, навіть після проведення ретельної діагностики [2].

Останнім часом з'являється чимало публікацій, що вказують на велику роль тромбофілічних ускладнень при репродуктивних втратах [3–5]. Згідно з дослідженнями, в організмі вагітної жінки створюються певні умови для розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Це проявляється підвищенням загального коагулянтного потенціалу (сумарна активність факторів згортання), підвищенням функціональної активності тромбоцитів при деякому зниженні їх кількості, послабленям фібринолітичної активності антитромбіну III при деякому зменшенні його вмісту. Ці особливості є компенсаторно-присосовними і потрібні як для нормального формування фетоплацентарного комплексу, так і для обмеження крововтрати під час пологів.

Патогенетичні механізми переривання вагітності ранніх термінів обумовлені переважно активацією системи гемостазу і реалізуються зазвичай через патологію судинної стінки, розвиток інфарктів плаценти, що проявляється симптомами відшарування трофобласта або хоріона [6]. На думку дослідників, у 80 % пацієнток із втратою вагітності ранніх термінів виявляються гемостазіологічні зміни, що сприяють гіперкоагуляції [7]. При цьому є дані, що при вагітності, яка не розвивається, явища гіперкоагуляції характерні в 100 % випадків.

Порушення адаптаційних процесів під час вагітності пов'язані з високим ризиком венозного, артеріального і плацентарного тромбозу. Формування цієї патології з ранніх термінів гестації призводить до ускладнень гестаційного процесу, зокрема до невиношування вагітності [8].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оцінити зміни деяких показників гемостазу в I триместрі вагітності в жінок із спонтанним абортотом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Нами було обстежено 153 вагітних, які перебували на стаціонарному лікуванні в гінекологічному відділенні КМУ «МКПБ № 1», а також перебували на обліку в Жіночій консультації № 1. З них 30 жінок були із неускладненою вагітністю в терміні 6–12 тиж. (I група), 60 – із загрозою мимовільного аборту (II група), 34 – зі спонтанним абортотом (III група) і 29 – з вагітністю, що не розвивається (IV група).

Вік обстежених вагітних коливався в межах 18–45 років. Критеріями включення в обстеження були: наявність абортотів і репродуктивних втрат в анамнезі;

відсутність гінекологічних та екстрагенітальних захворювань у гострій і підгострій стадіях.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Проведені дослідження показали, що в жінок II групи (загроза викидня) спостерігається тенденція до зменшення кількості тромбоцитів ($P > 0,05$), у той час як при спонтанному абортоті та вагітності, що не розвивається, зареєстровано достовірне зниження цього показника – $(198,7 \pm 34,3)$ і $(189,4 \pm 38,5)$ Г/л відповідно порівняно з рівнем при фізіологічній вагітності – $(286,3 \pm 22,2)$ Г/л ($P < 0,05$, табл. 1).

У більшості вагітних з невиношуванням ранньої вагітності на момент обстеження були виявлені порушення в системі гемостазу, що свідчили про збільшення потенціалу згортання крові (гіперкоагуляцію). Так, показником активації внутрішнього шляху згортання служив зменшення величини активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ): з $(32,7 \pm 2,8)$ с – при неускладненій вагітності до $(24,9 \pm 2,6)$ с у пацієнток з вагітністю, що не розвивається ($P < 0,05$). У представниць II і III груп обстежених цей показник мав тенденцію до зменшення, однак достовірної різниці не досяг.

При неускладненій ранній вагітності рівень фібриногену становив $(2,98 \pm 0,51)$ г/л, практично не відрізняючись від фізіологічного значення невагітних жінок [9]. Однак при зарозі самовільного викидня цей показник досягав значення $(4,63 \pm 0,66)$ г/л, що, попри відсутність достовірного виходу за межі нормативних величин, характеризувався чіткою тенденцією до зростання. Зате у пацієнток III і IV груп рівень фібриногену статистично вагомо підвищувався, становлячи, відповідно, $(5,88 \pm 1,24)$ і $(6,32 \pm 1,50)$ г/л ($P < 0,05$). Аналіз рівня фібриногену у межах II, III і IV груп досліджуваних жінок достовірної різниці не виявив. У групі із самовільним перериванням вагітності і вагітністю, що не розвивається, кількість фібриногену перевищує показники при неускладненій вагітності I триместру удвічі – $(5,88 \pm 1,24)$ і $(6,32 \pm 1,50)$ г/л (табл. 1, рис. 1).

Значення протромбінового індексу (ПТІ), що характеризує зовнішній шлях згортання, при неускладненій вагітності супроводжувалося тенденцією до збільшення, однак не перевищувало максимального рівня нормальних величин ($P > 0,05$).

У пацієнток із невиношуванням вагітності в ранні терміни ПТІ коливався від $(108,1 \pm 3,3)$ до $(110,4 \pm 8,5)$ %, а аналіз агрегаційної активності клітин, що стимулюють аденозиндифосфат, виявив невелике, але достовірне збільшення агрегації тромбоцитів порівняно з показником при фізіологічній вагітності – $(39,5 \pm 0,4)$ %. Так, у жінок зі спонтанним абортотом і вагітністю, що не розвивається, агрегація тромбоцитів до колагену досягала $(40,9 \pm 0,5)$ і $(41,2 \pm 0,6)$ % відповідно ($P < 0,05$). Як і раніше, достовірної

Таблиця 1. Дані гемостазіологічних досліджень у жінок різних груп (M±m)

Показник	I група (фізіологічна вагітність, n=30)	II група (загроза самовільного аборту), n=60	III група (спонтанний аборт), n=34	IV група (вагітність, що не розвивається), n=29
Кількість тромбоцитів, г/л	286,3±22,2	239,5±16,5	198,7±34,3	189,4±38,5
АЧТЧ, с	32,7±2,8	28,6±1,9	26,3±2,4	24,9±2,6
Фібриноген, г/л	2,98±0,51	4,63±0,66	5,88±1,24	6,32±1,50
ПТІ, %	90,4±8,3	108,1±3,3	104,5±7,6	110,4±8,5
Агрегація тромбоцитів до колагену, %	39,5±0,4	40,2±0,3	40,9±0,5	41,2±0,6

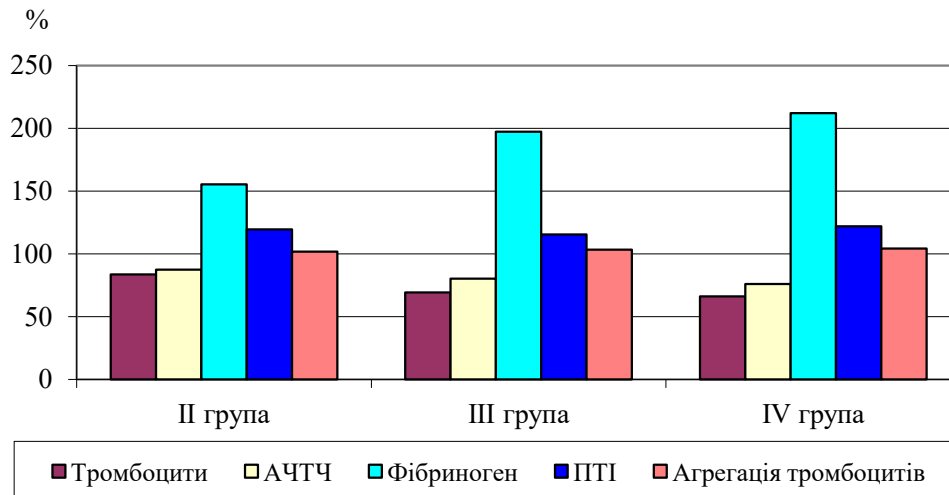


Рис. 1. Зміна показників гемостазу жінок із невиношуванням вагітності в ранні терміни порівняно з фізіологічною вагітністю (у %).

різниці між значеннями цього показника у межах II, III і IV груп не встановлено ($P > 0,05$, табл. 1, рис. 1).

ВИСНОВКИ. 1. Проведені дослідження показали, що в жінок із загрозою викидня спостерігається тенденція до зменшення кількості тромбоцитів, у той час як при спонтанному аборті та вагітності, що не розвивається, зареєстровано достовірне зниження цього показника ($P < 0,05$).

2. У більшості вагітних із невиношуванням ранньої вагітності на момент обстеження були виявлені порушення в системі гемостазу, що свідчили про збільшення потенціалу згортання крові (гіперкоагуляцію).

3. Показником активації внутрішнього шляху згортання служить зменшення величини активованого часткового тромбопластинового часу ($P < 0,05$).

4. Кількість фібриногену в групі із самовільним перериванням вагітності і вагітністю, що не розвивається, перевищує показники при неускладненій вагітності I триместру удвічі ($P < 0,05$).

5. Аналіз агрегаційної активності тромбоцитів пацієнток із невиношуванням вагітності в ранні терміни виявив невелике, але достовірне збільшення агрегації тромбоцитів порівняно з показником при фізіологічній вагітності ($P < 0,05$).

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Враховуючи отримані результати, можна стверджувати, що подальші дослідження будуть мати вагоме наукове значення і практичне застосування, з метою профілактики невиношування вагітності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births / H. Blencowe, S. Cousens, D. Chou [et al.] // *Reprod Health*. – 2013. – Vol. 10. – P. S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.

2. Ткаченко В. Б. Оцінка ризику спонтанного викидня залежно від генетичних характеристик жінки / В. Б. Ткаченко, А. С. Раздайбєдіна, І. І. Воробйова // *Перинатологія і педіатрія*. – 2018. – № 1 (73). – С. 74–79.

3. Репина М. А. Наследственные нарушения системы гемостаза и беременность : методические рекомендации / М. А. Репина, Г. Ф. Сумская, Е. Н. Лапина ; под ред. Э. К. Айламазяна. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2008. – 40 с.

4. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии / [А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. М. Баймуродова и др.]. – М. : Триада-Х, 2007. – 456 с.

5. Клеточная диагностика возможности витальной компьютерной микроскопии / И. А. Василенко, В. П. Тычинский,

А. Л. Валов [и др.] // *Вестник последипломного медицинского образования*. – 2009. – № 3–4. – С. 64–68.

6. Значение локальных клеточных взаимодействий в эндометрии в процессе вынашивания беременности / Е. М. Демидова, В. Е. Радзинский, Н. Н. Волощук [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 67–74.

7. Олузола А. Д. Эндотелиальная дисфункция в генезе ранних репродуктивных потерь : автореф. дисс. на соискание науч. степени канд. мед. наук / А. Д. Олузола. – М., 2012. – 22 с.

8. Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk: a case-control study / S. Quenby, R. G. Farquharson, F. Dawood [et al.] // *Hum. Reprod*. – 2015. – Vol. 20, No. 6. – P. 1729–1732.

9. Физиологические изменения в организме женщины во время беременности // *Новости медицины и фармации [Электронный ресурс]*. – 2016. – URL : <http://www.mif-ua.com/education/symposium/fiziologicheskie-izmeneniya-v-organizme-zhenshiny-vo-vremya-beremennosti>.

REFERENCES

1. Blencowe, H., Cousens, S., Chou, D., Oestergaard, M., Say, L., Moller, A.-B., ... & Lawn, J. (2013). Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod. Health*, 10, S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
2. Tkachenko, V.B., Razdaibiedina, A.S., & Vorobiova, I.I. (2018). Otsinka ryzyku spontannoho vykydnia zalezno vid henetychnykh kharakterystyk zhinky [Assessment of the risk of spontaneous miscarriage depending on the genetic characteristics of a woman]. *Pernatolohiia i pediatriia. Ukraina – Perinatology and Pediatrics Ukraine*, 1 (73), 74-79 [in Ukrainian].
3. Riepina, M.A., Sumska, H.F., & Lapina, E.N. (2008). *Nasledstvennye narusheniya sistemy gomeostaza i beremenost: metodicheskiye rekomendatsii [Hereditary disorders of the hemostatic system and pregnancy: Methodical recommendations]*. Aylamazyana, (E.K.) (Ed.). Saint-Petersburg: Iz-vo N-L [in Russian].
4. Makatsariya, V.O. (Ed.). (2007). *Antyfosfolipidnyy sindrom – immunaya trombofiliiya v akusherstve i ginekologii [Antiphospholipid syndrome – the immune thrombophilia in obstetrics and gynecology]*. Moscow: Triada-KH [in Russian].
5. Vasilenko, I.A., Tychnynskiy, V.P., & Valov, A.L. (2009). Kletchnaya diagnostika vozmozhnosti vitalnoy kompyuternoy mikroskopii [Cellular diagnostics of the possibility of the vital computed microscopy]. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya – Bulletin of Postgraduate Medical Education*, 3-4, 64-68 [in Russian].
6. Demidova, Ye.M., Radzinskiy, V.E., & Voloshchuk, G.G. (2006). Znacheniya lokalnykh kletochnykh vzayemodeystviy v endometrii v protsesse vynashyvaniya beremenosti [The importance of local cellular interactions in the endometrium during pregnancy]. *Pytannia hinekologii, akusherstva ta perynatolohii – Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 5, 1, 67-74 [in Russian].
7. Olusola, A.D. (2012). Endotelialnaya disfunktsiya v geneze rannikh reproduktivnykh poter [Endothelial dysfunction in the genesis of early reproductive loss]. *Candidate's Extended abstract*. Moscow [in Russian].
8. Quenby, S., Farquharson, R.G., & Dawoodetal, F. (2015). Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk: a case-control study. *Hum. Reprod.*, 20, 6, 1729-1732.
9. (2016). Fiziologichiskiye izmeneniya v organizme zhenshchiny vo vremya beremenosti [Physiological changes in the body of a woman during pregnancy]. *Novosti meditsyny i farmatsii – News of Medicine and Pharmacy*. Retrieved from: <http://www.mif-ua.com/education/symposium/fiziologicheskie-izmeneniya-v-organizme-zhenshiny-vo-vremya-beremennosti> [in Russian].

Отримано 04.12.18

©Л. В. Дудченко

Одеський національний медичний університет

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ, ЗАЛЕЖНИХ ВІД ТЮТЮНОКУРІННЯ**Мета дослідження** – знизити частоту ускладнень вагітності і пологів у жінок за умов тютюнокуріння.**Матеріали та методи.** Обстежено 75 вагітних. Вік вагітних коливався від 17 до 26 років. Вагітні основної групи розподілені на 2 підгрупи: 1-А групу склали 45 вагітних, що курили сигарети протягом вагітності; 1-Б групу склали 30 вагітних, що курили сигарети до вагітності і не зловживали тютюном упродовж теперішньої вагітності. Контрольну групу склали 40 здорових вагітних, які не курили і не перебували під впливом тютюнокуріння під час вагітності. Групи вагітних сформовані із дотриманням принципів рандомізації. Обстеження вагітних проводили відповідно до локальних протоколів та регламентуючих наказів МОЗ України.**Результати дослідження та їх обговорення.** Виявлено, що дана когорта вагітних відноситься до високої групи ризику щодо перинатальних ускладнень. Встановлено, що тютюнокуріння у вагітних сприяє підвищенню частоти фетоплацентарної дисфункції, зростанню рівня анемії вагітних, загрози переривання вагітності, дистресу плода, преєклампсії, які ускладнюють клінічний перебіг пологів і підвищують частоту перинатальних ускладнень.**Висновок.** Тютюнокуріння впродовж вагітності та пологів у жінок сприяє ускладненням гестації, значно підвищує ризик анемії вагітних, дисфункції плаценти, передчасних пологів і стану плода.**Ключові слова:** вагітність; тютюнокуріння; пологи; перинатальні ускладнення.**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ, ЗАВИСИМЫХ ОТ ТАБАКОКУРЕНИЯ****Цель исследования** – снизить частоту осложненной беременности и родов при условии табакокурения.**Материалы и методы.** Обследовано 75 беременных. Возраст беременных варировал в диапазоне от 17 до 26 лет. Беременные основной группы распределены на 2 подгруппы: 1-А группу составили 45 беременных, которые курили сигареты на протяжении беременности; 1-Б группу составили 30 беременных, которые курили сигареты до беременности и не злоупотребляли табаком на протяжении сегодняшней беременности. Контрольную группу составили 40 здоровых беременных, которые не курили и не были под влиянием табакокурения во время беременности. Группы беременных сформированы за принципами рандомизации. Исследование беременных проводили согласно локальных протоколов и регламентирующих наказов МЗ Украины.**Результаты исследования и их обсуждение.** Вывявлено, что данная когорта беременных относится к высокой группе риска относительно перинатальных осложнений. Установлено, что табакокурение у беременных способствует повышению частоты фетоплацентарной дисфункции, возрастанию уровня анемии беременных, угрозы прерывания беременности, дистрессу плода, преєклампсии, которые осложняют клиническое течение родов и повышают частоту перинатальных осложнений.**Вывод.** Табакокурение в течение беременности и родов у женщин способствует осложнениям гестации, значительно повышает риск анемии беременных, дисфункции плаценты, преждевременным родам и состоянию плода.**Ключевые слова:** беременность; табакокурение; роды; перинатальные осложнения.**PECULIARITIES OF CHILDBIRTH COURSE IN PREGNANT WOMEN, DEPENDENT ON TOBACCO SMOKING****The aim of the study** – to reduce the incidence of pregnancy complications and childbirth in women under tobacco use.**Materials and Methods.** 75 pregnant women underwent examination. The age of pregnant women ranged from 17 to 26 years. Pregnant women in the main group were divided into 2 subgroups: group 1-A consisted of 45 pregnant women who smoked cigarettes during pregnancy; group 1-B consisted of 30 pregnant women who smoked cigarettes before pregnancy and did not abuse tobacco during their current pregnancies. The control group consisted of 40 healthy pregnant women who did not smoke and were not under the influence of smoking during pregnancy. The groups of pregnant women are formed in accordance with the principles of randomization. The examination of pregnant women was conducted in accordance with local protocols and regulating orders of the Ministry of Health of Ukraine.**Results and Discussion.** It was found that this cohort of pregnant women refers to a high risk group of perinatal complications. It was established that smoking in pregnant women increases the frequency of fetoplacental dysfunction, increases the level of anemia in pregnant women, the risk of abortion, fetal distress, preeclampsia, which complicate the clinical course of childbirth and increase the incidence of perinatal complications.**Conclusion.** Tobacco smoking during pregnancy and childbirth in pregnant women promotes complications of gestation, greatly increases the risk of anemia, placental dysfunction, premature childbirth and fetus condition.**Key words:** pregnancy; tobacco smoking; childbirth; perinatal complications.**ВСТУП.** Проблема тютюнокуріння у жінок репродуктивного віку набула актуального значення через відсутність сучасних ефективних профілактичних методів щодо ТК, які здатні зменшити його вплив на репродуктивну функцію. Статистичні дані стверджують, що серед

жінок кількість осіб, залежних від тютюнокуріння, продовжує зростати [1–3]. ТК у вагітних суттєво підвищує ризик материнської та перинатальної патології, знижує безпеку репродуктивного здоров'я жінок і майбутнього покоління [4–6].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – знизити частоту ускладнень вагітності і пологів у жінок за умов тютюнокуріння.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 75 вагітних, котрі перебували на обліку в жіночих консультаціях (ЖК) Одеського пологового будинку № 7 та Одеського обласного перинатального центру ООКЛ і, відповідно, народжували в даних медичних закладах. Групи вагітних сформовані із дотриманням принципів рандомізації. Вік вагітних коливався від 17 до 26 років. Вагітні основної групи розподілені на 2 підгрупи: 1-А групу склали 45 вагітних, що курили сигарети протягом вагітності; 1-Б групу склали 30 вагітних, що курили сигарети до вагітності і не зловживали тютюном упродовж теперішньої вагітності. Контрольну групу склали 40 здорових вагітних, які не курили і не перебували під впливом ТК під час вагітності. Обстеження вагітних проводили відповідно до локальних протоколів Одеського ПБ № 7 та регламентуючих наказів МОЗ України № 503 «Про удосконалення амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», № 620 «Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні», № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» та № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Вагітність жінок основної групи у 34 (45,3 %) осіб перебігала з ускладненнями: анемія вагітних виявлена у 54,6 % жінок, гестози першої половини вагітності – у 26,6 %, пре-еклампсія – у 34,6 %, загроза переривання вагітності – у 49,3 %, загроза передчасних пологів – у 32,0 %, часткове відшарування плаценти – у 16,0 %.

Дисфункція плаценти переважно спостерігалася у вагітних І-А підгрупи і призводила до внутрішньоутробної гіпоксії плода, що зумовило підвищення рухової активності плода, зростання показника обвиття пуповини навколо шиї і тулуба плода. В основній групі даний показник становив 21 (28,0 %), у контрольній – 7 (17,5 %).

За оцінкою БПП, у жінок основної групи спостерігали значно нижчі показники порівняно з вагітними контрольної групи. При проведенні КТГ ареактивний НСТ траплявся у 33 (44,0 %±8,6) і був нижчим в 1,9 раза порівняно з контролем; реактивний НСТ – в 1,3 раза нижчий. Спостерігали зниження епізодів дихальних рухів і м'язового тону плода в жінок основної групи, які вказували на несприятливий прогностичний перебіг вагітності. Загалом, у вагітних основної групи у 2,4 раза частіше відмічали відставання розвитку плаценти порівняно із здоровими вагітними, що засвідчило зниження компенсаторно-приспосувальних можливостей ФПК. Частота аномалій пологової діяльності в основній групі у декілька разів перевищувала таку в групі контролю – 32 (42,6 %) проти 7 (17,5 %) – $p=0,007$. Порушення внутрішньоутробного стану плода підтверджено доплерометричним дослідженням – у 24 (32,0 %) вагітних основної групи, у жінок контрольної групи дистрес плода діагностовано лише у 4 (10 %) вагітних (табл. 1).

Пологи без ускладнень мали місце у 27 ((36,0±18,2) %) жінок І-А підгрупи і 21 ((28,0±16,1) %) – І-Б підгрупи, у контрольній – у 36 ((90±10,9) %). Аналіз перебігу пологів в основній групі жінок показав, що у 58 (77,3 %) вагітних останні завершилися терміновими, а у 17 (22,6 %) пацієнок – передчасними пологами. Відповідно, у контрольній групі вказані показники становили 38 (95 %) і 2 (5,0 %), ($p>0,05$). У вагітних основної групи пологи ускладнювалися передчасним розривом плідних оболонок (ПРПО) – в 11 ((14,6±6,2) %) вагітних І-А підгрупи й у 6 ((8,0±3,4) %) – І-Б підгрупи та 5 ((12,5±5,4) %) – у контрольній групі. Слабкість пологової діяльності виникла, відповідно, у І-А підгрупі вагітних – у 16 ((21,3±11,1) %), у І-Б підгрупі – у 7 ((9,3±5,6) %) осіб, у вагітних контрольної групи – у 4 (10,0 %). Розродження шляхом операції кесаревого розтину в основній групі вагітних суттєво перевищувало таке у групі контролю: у 19 (25,3 %) вагітних основної групи проти 2 (5,0 %), $p=0,08$ у групі контролю (табл. 2).

Таблиця 1. Внутрішньоутробний стан плода обстежених вагітних, % (M±m)

Групи обстежених жінок	Дистрес плода під час вагітності	Синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода
Основна група, n=75	24 (32,0 %)	16 (21,3 %)
Контрольна група, n=40	4 (10 %)	2 (5,0 %)
p	0,005	0,002

Примітка. p – ступінь достовірності різниць показників порівняно з контролем; n – число спостережень.

Таблиця 2. Характеристика ускладнень пологів в обстежених вагітних (M±m)

Ускладнення пологів	Основна група, n=75	Контрольна група, n=40	p
Пологи термінові	58 (78,6 %)	38 (95 %)	>0,05
Пологи передчасні	17 (22,6 %)	2 (5 %)	>0,05
Аномалії пологової діяльності	32 (42,6 %)	7 (17,5 %)	>0,05
Передчасне відходження навколоплідних вод	16 (21,3 %)	6 (15,0 %)	>0,05
Терміновий кесарів розтин	19 (25,3 %)	2 (5,0 %)	>0,08
Кровотечі в послідовому та ранньому післяпологовому періодах	27 (36,0 %)	3 (7,5 %)	>0,05
Інструментальна ревiзiя стiнок порожнини матки	27 (36,0 %)	5 (12,5 %)	>0,06

Примітка. p – ступінь вірогідності розбіжності; n – число спостережень.

Оперативні маніпуляції: розтин промежини (перинеота епізіотомія), ручна та інструментальна ревзія матки переважно зустрічалися у вагітних основної групи. Оперативні втручання під час пологів здійснені, відповідно, у 23 ((30,6±12,9) %) жінок I-A підгрупи, у 4 ((5,3±1,1) %) – I-B підгрупи і в контрольній групі – у 7 (17,5±6,8 %).

Серед вагітних основної групи значно частіше спостерігали кровотечі в послідовому та ранньому післяпологовому періодах – у 27 жінок (36,0 %) проти трьох пацієнток контрольної групи (7,5 %, $p=0,05$), порушення процесів фізіологічного відділення та видалення посліду, що призводило до зростання частоти застосування ревізії порожнини матки у зв'язку із порушенням відокремлення та відділення посліду – в основній групі – у 27 породілей (36,0 %) проти п'яти вагітних (12,5 %, $p=0,006$) контрольної групи.

Об'єм крововтрати під час пологів коливався у межах від 280 до 600 мл і при консервативному розродженні не перевищував у більшості породілей фізіологічних показників. Однак у I-A підгрупі спостерігали підвищення рівня середньої крововтрати – до (397±52,3) мл порівняно з породіллями I-B підгрупи, яка склала (293±41,7) мл, і контрольної – (250±37,9) мл.

Кровотечі у ранньому післяпологовому періоді відмічені у 14 ((18,6±9,1) %) породілей I-A підгрупи та в 4 ((5,3±2,1) %) – I-B підгрупи, у контрольній групі кровотеч не спостерігали. Дефект плацентарної тканини діагностували у 9 ((12±4,9) %) породілей основної групи і 13 ((17,3±7,9) %) випадках пошкодження м'яких тканин пологових шляхів. Щільне прикріплення плаценти спостерігали в однієї породіллі ((1,3±0,3) %) основної групи.

Частота ускладнень післяпологового періоду в основній групі жінок перевищила таку порівняно з контрольною групою: субінволюція матки траплялася в 11 (14,6 %) породілей, що у 1,5 раза перевищило показники порівняно з контролем – 4 (10,0 %), післяпологовий ендометрит в основній групі спостерігався у 6 (8,0 %) жінок, у конт-

рольній групі дане ускладнення не спостерігали. Розходження швів на промежині та післяпологові виразки в основній групі склали 9 (12,0 %) і 3 (4,0 %) випадки, у групі контролю – один випадок (2,5 %) розходження швів на промежині (табл. 3).

Всі діти обстежених жінок народилися живими, з них 16 ((21,3±7,5) %) недоношених. Середня маса новонароджених становила в I-A підгрупі (3127,5±373) г, у I-B – (3386±451) г, а в контрольній – (3556±531) г, з достовірною різницею між показниками, ($p<0,05$). Стан здоров'я новонароджених від матерів, які продовжували курити впродовж вагітності, значно вирізнявся від немовлят контрольної групи. Оцінку за шкалою Апгар: 9–10 балів спостерігали лише у 28 (37,3 %) немовлят основної групи, 6–8 балів – у 35 (46,6 %), менше 6-ти балів – 7 (9,3 %). У контрольній групі показник 9–10 балів за шкалою Апгар був значно вищим – у 35 (87,5 %) спостереженнях, 8 балів – 5 (12,5 %) (табл. 4).

Новонароджені жінок основної групи характеризувалися зниженням показників маси тіла від 2100,0 до 3400,0 г проти середніх вагових показників дітей жінок контрольної групи – 3280,0–4000,0 г. Середня маса тіла у дітей породілей основної групи складала (2850±210) г, що склало 51 (72,9 %) особу; 2500 і менше – у 14 (18,6 %), менше 2000,0 г у 9 (12,0 %). Середня вага новонароджених породілей контрольної групи склала (3300±210) г у – 36 (48,0 %), більше 3600,0 г – у 18 (24,0 %) осіб.

Явища гіпоксії та асфіксії спостерігалися, відповідно, в 11 ((14,6±7,1) %), 6 (8,0 %) і 5 ((6,6±2,7) %) новонароджених жінок I-A підгрупи і 2 (2,6 %) – I-B підгрупи. У контрольній групі вагітних гіпоксія новонароджених спостерігалася у трьох (7,5 %) немовлят [7].

Результати аналізу клінічного перебігу пологів показали, що ТП є вагомим чинником ризику акушерських ускладнень, які вимагають удосконалення методів профілактики ТП серед жінок репродуктивного віку.

Таблиця 3. Частота післяпологових ускладнень в обстежених групах породілей (M±m)

Групи дослідження	Субінволюція матки	Ендометрит	Розходження швів	Післяпологова виразка
Основна група, n=75	11 (14,6 %)	6 (8,0 %)	9 (12,0 %)	3 (4,0 %)
Контрольна група, n=40	4 (10,0 %)	–	1 (2,5 %)	–
p	0,04		0,05	

Примітка. p – ступінь достовірності різниць показників; n – число спостережень.

Таблиця 4. Характеристика стану новонароджених жінок основної та контрольної груп, %

Новонароджені від матерів	9–10 балів	6–8 балів	Менше 6 балів
Основна група, n=75	28 (37,3 %)	35 (46,6 %)	7 (9,3 %)
Контрольна група, n=40	35 (87,5 %)	5 (12,5 %)	–
p	<0,001	0,008	–

Примітка. p – ступінь достовірності; n – число спостережень.

ВИСНОВОК. Тютюнокуріння впродовж вагітності та пологів у жінок сприяє ускладненню гестації, значно підвищує ризик анемії вагітних, дисфункції плаценти, передчасних пологів і стану плода.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ передбачають розробку корекційної програми з профілактики тютюнокуріння серед вагітних для зниження частоти ускладнень пологів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Singal A. The role of infant nutrition in the global epidemic of non-communicable disease / A. Singal // *Proc. Nutr. Soc.* – 2016. – Vol. 75 (2). – P. 162–168.

2. Герасимчук Т. С. Проблема відмови від паління жінок-годувальниць та шляхи її вирішення / Т. С. Герасимчук, Ю. В. Котлова, Я. П. Дубініна // *Scientific Journal "Science Rise"*. – 2014. – Vol. 2. – P. 12–14.

3. Голубенко М. Ю. Характеристика перебігу вагітності у жінок зі стажем тютюнопаління / М. Ю. Голубенко // *Актуальні проблеми транспортної медицини*. – 2011. – № 4 (26). – С. 103–106.

4. Дзюбайло А. В. Анализ состояния здоровья курящих женщин фертильного возраста до наступления беременности, в период беременности и родов / А. В. Дзюбайло // *Вестник Сам. ГУ. Естественнонаучная серия*. – 2006. – № 4 (44). – С. 183–187.

REFERENCES

1. Singal, A. (2016). The role of infant nutrition in the global epidemic of non-communicable disease. *Proc. Nutr. Soc.*, 75 (2), 162-168.

2. Herasymchuk, T.S., Kotlova, Yu.V., & Dubinina, Ya.P. (2014). Problema vidmovy vid palinnia zhinok-hoduvalnyts ta shliakhy yii vyrishennia [Problem of refusal of smoking of nursing women and ways of its solution]. *Scientific Journal "Science Rise"*, 2, 12-14 [in Ukrainian].

3. Holubenko, M.Yu. (2011). Kharakterystyka perebihu vahitnosti u zhinok zi stazhem tiutiunopalinnia [Characteristics of the course of pregnancy in women with experience in smoking tobacco]. *Aktualni problemy transportnoi medytsyny – Actual Problems of Transport Medicine*, 4 (26), 103-106 [in Ukrainian].

4. Dzyubaylo, A.V. (2006). Analiz sostoyaniya zdorovya kuryashchykh zhenshchyn fertyl'nogo vozrasta do nastupleniya beremennosti, v period beremennosti i rodov [Analysis of the health status of smoking women of childbearing age before the onset of pregnancy, during pregnancy and childbirth]. *Vestnyk Sam. GU. Estestvennonauchnaya seriya – Vestnik Sam. GU Natural Science Series*, 4 (44), 183-187 [in Russian].

5. Луценко Н. С. Течение гестационного периода и функциональное состояние плода на фоне пассивного табакокурения беременной / Н. С. Луценко, О. Д. Мельник, К. В. Островский // *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. – К. : Інтермед, 2010. – С. 208–212.

6. Lee K. W. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and DNA methylation – epigenome-wide association in a discovery sample of adolescents and replication in an independent cohort at birth through 17 years of age / K. W. Lee // *Environ. Health Perspect.* – 2015. – Vol. 123 (2). – P. 193–199.

7. Абатуров А. Е. Влияние экзогенных факторов на геномный импретинг 2. Влияние вредных привычек родителей на геномный импретинг потомков / А. Е. Абатуров // *Здоровье ребенка*. – 2016. – № 6 (74). – С. 115–120.

5. Lutsenko, N.S., Melnyk, O.D., & Ostrovskyy, K.V. (2010). *Techenye gestatsyonnogo perioda i funktsyonalnoye sostoyaniye ploda na fone passivnogo tabakokureniya beremennoy*. [The course of the gestational period and the functional state of the fetus against the background of passive smoking of a pregnant woman]. *Zbirnyk naukovykh Prats Asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy – Collection of Scientific Works of the Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine*. Kyiv: Intermed [in Ukrainian].

6. Lee, K.W. (2015). Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and DNA methylation – epigenome-wide association in a discovery sample of adolescents and replication in an independent cohort at birth through 17 years of age. *Environ. Health Perspect.*, 123 (2), 193-199.

7. Abaturov, A.E. (2016). Vliyaniye ekzogenykh faktorov na genomnyy impreting 2. Vliyaniye vrednykh pryvyчек roditel'ey na genomnyy impreting potomkov [Influence of exogenous factors on genomic imprinting 2. Influence of bad habits of parents on the genomic imprinting of descendants]. *Zdorovye rebenka – Child's Health*, 6 (74), 115-120.

Отримано 23.01.19

УДК 618.14-006.363.03-06:618.145-007.415]-073.432.1/.756.8
DOI 10.11603/24116-4944.2019.1.10186

©М. Б. Запорожченко, А. В. Сидоренко

Одеський національний медичний університет

РЕЗУЛЬТАТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ І МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ В ЖІНОК, ХВОРИХ НА ПОЄДНАНУ ПАТОЛОГІЮ МАТКИ ЛЕЙОМІОМУ ТА АДЕНОМІОЗ

Мета дослідження – проаналізувати результати ультразвукового дослідження і магнітно-резонансної томографії в жінок, хворих на поєднану патологію матки лейоміому та аденоміоз.

Матеріали та методи. Обстежено 120 жінок репродуктивного віку, хворих на поєднану патологію матки лейоміому та аденоміоз.

Результати дослідження та їх обговорення. Куляста форма матки виявлена у 53,3 % випадків, збільшення передньо-заднього розміру матки більше 45 мм та потовщення маткової сполучної зони більше 12 мм склали 74,2 % та 89,2 % відповідно. Множинні кістозні утворення у стінці матки виявлено у 100 % хворих, диффузну форму ураження матки – у 65,7 %. І ступінь аденоміозу виявлено у 20,0 %, II ступінь – у 20,8 %, III ступінь – у 50,0 %, IV ступінь – у 9,2 % випадків. У всіх хворих виявлено поєднання лейоміоми матки та аденоміозу. Основна локалізація лейоміоматозних вузлів – інтрамуральна (73,3 %) та субсерозна (100 %). Багатовузлова форма діагностована у 100 % хворих зі змішаною субсерозно-інтерстиціальною локалізацією вузлів і аденоміозом.

Висновок. Серед сучасних методів діагностики поєднаної патології матки лейоміоми та аденоміозу ультразвукове дослідження та магнітно-резонансна томографія займають провідне місце.

Ключові слова: ультразвукове дослідження; магнітно-резонансна томографія; лейоміома; аденоміоз.

РЕЗУЛЬТАТЫ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ МАТКИ ЛЕЙОМИОМЫ И АДЕНОМИОЗОМ

Цель исследования – проанализировать результаты ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии у женщин, больных сочетанной патологией матки лейомиомой и аденомиозом.

Материалы и методы. Исследовано 120 женщин репродуктивного возраста, больных сочетанной патологией матки лейомиомой и аденомиозом.

Результаты исследования и их обсуждение. Шарообразная форма матки обнаружена в 53,3 % случаев, увеличение передне-заднего размера матки более 45 мм и утолщение маточной соединительной зоны более 12 мм составили 74,2 % и 89,2 % соответственно. Множественные кистозные образования в стенке матки выявлено у 100 % больных, диффузную форму поражения матки – у 65,7 %. I степень аденомиоза обнаружена в 20,0 %, II степень – в 20,8 %, III степень – в 50,0 %, IV степень – в 9,2 % случаев. У всех больных выявлено сочетание лейомиомы матки и аденомиоза. Основная локализация лейомиоматозных узлов – интрамуральная (73,3 %) и субсерозная (100 %). Многоузловая форма диагностирована у 100 % больных со смешанной субсерозно-интерстициальной локализацией узлов и аденомиозом.

Вывод. Среди современных методов диагностики сочетанной патологии матки лейомиомы и аденомиоза ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография занимают ведущее место.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование; магнитно-резонансная томография; лейомиома; аденомиоз.

THE RESULTS OF ULTRASOUND AND MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY IN WOMEN WITH COMBINED UTERUS PATHOLOGY WITH LEIOMYOMA AND ADENOMYOSIS

The aim of the study – to analyze the results of ultrasound and magnetic resonance imaging in women with combined uterine pathology leiomyoma and adenomyosis.

Materials and Methods. 120 women of reproductive age, patients with combined pathology of the uterus leiomyoma and adenomyosis were examined.

Results and Discussion. The spherical shape of the uterus was found in 53.3 % of cases, an increase in the antero-posterior size of the uterus of more than 45 mm and a thickening of the uterine connecting zone of more than 12 mm were 74.2 % and 89.2 %, respectively. Multiple cystic lesions in the uterine wall were detected in 100 % of patients, the diffuse form of uterine lesions – in 65.7 %. Degree I of adenomyosis was found in 20.0 %, grade II – 20.8 %, grade III – 50.0 %, grade IV – in 9.2 % of cases. A combination of uterine leiomyoma and adenomyosis was detected in all patients. The main localization of leuomatous nodes is intramural (73.3 %) and subserous (100 %). Multinuclear form was diagnosed in 100 % of patients with mixed subserous-interstitial localization of nodes and adenomyosis.

Conclusion. Ultrasound and magnetic resonance imaging occupy a leading place among modern methods of diagnosis of combined uterine pathology with leiomyoma and adenomyosis.

Key words: ultrasound; magnetic resonance imaging; leiomyoma; adenomyosis.

ВСТУП. Сучасні аспекти діагностики поєднаної патології матки лейоміоми та аденоміозу полягають в актуальності цієї проблеми серед гінекологічної патології сьогодення [3].

Поєднана патологія матки зустрічається в широкому діапазоні меж і становить від 35 до 87 % випадків [2, 3].

Ендометріоз зустрічається в будь-якому віці, але частіше в жінок репродуктивного віку і складає за частотою 12–50 % випадків [2, 3].

Діагноз аденоміоз матки підтверджується шляхом виявлення ендометріальних залоз, строми більш ніж в 1 мм ендометріально-міометральному з'єднанні; гіперплазією і гіпертрофією м'язових волокон [4].

Серед сучасних методів діагностики аденоміозу матки ультразвукове дослідження (УЗД), особливо з трансвагінальним датчиком, займає провідне місце. При цьому мають місце ділянки підвищеної ехогенності, асиметрія стінок матки, наявність щільних ділянок і зазубреність у базальних шарах ендометрія, збільшення розмірів матки до 6–10 тижнів вагітності, наявність у товщі стінок кістозних порожнин. Для діагностики аденоміозу застосовують УЗД у динаміці на 8–10-й і на 20–24-й день циклу для оцінки змін структури міометрія та ендометрія.

При виявленні I (початкової) стадії внутрішнього ендометріозу матка на УЗД може бути дещо збільшена, в проекції стінок матки можуть визначатися дрібні кістозні включення до 2–3 мм у діаметрі, внаслідок чого структура міометрія стає неоднорідною, а ехогенність злегка підвищується [5].

При аденоміозі, за даними УЗД, матка набуває кулястої форми внаслідок збільшення передньо-заднього розміру більше 45 мм. Показник відношення довжини до товщини тіла матки збільшується до 1–1,1 [4, 5].

При 2 або 3 стадії аденоміозу відбувається ураження м'язової стінки матки в напрямку до серозного шару. Це говорить про дифузне ураження матки, при якій може спостерігатися характерна ехокартина неоднорідності міометрія за типом «бджолиних стільників», асиметрія товщини маткових стінок, візуалізується лінійна смугастість середнього М-ехо, нечіткість його контуру, потовщення маткової сполучної зони більше 12 мм, збільшені показники розмірів матки, підвищення ехогенності ближніх до датчика шарів матки, поява великої кількості лінійних смужок середньої і низької ехогенності, які проходять перпендикулярно до площини сканування (такі смуги розходяться у формі віяла від ультразвукового датчика) [1, 4, 5].

Вузловий різновид має форму округлого утворення. Таке утворення володіє не дуже чіткими контурами і є гіперехогенним, що викликано відсутністю сполучнотканнинної капсули. Неоднорідна структура матки обумовлена кістозними включеннями анехогенного і гіпоехогенного характеру діаметром 2–6 мм. Стінка матки, яка уражена аденоміозом, перевищує за товщиною здорову. При осередковому ураженні ділянка зміненого аденоміозом міометрія містить кілька ендометріоїдних вузлів, часто з кістозними включеннями [5].

Ультразвукова картина у доплерівському режимі дослідження має свої особливості. Для того щоб оцінити стан судин матки, використовують режим кольорового доплера. Дане сканування дозволяє виявити ознаки аденоміозу, побачити кровотік у досліджуваному органі. При аденоміозі в режимі доплерівського картування може бути визначено незначне підвищення опору судин і посилення кровотоку в тканинах, уражених захворюванням. Індекс резистентності судин в уражених ділянках становитиме від 0,45 до 1,0. Самі включення аденоміозу не пронизують судинами [1].

Основні ехографічні ознаки, що вказують на лейоміому матки в поєднанні з аденоміозом, полягають у тому, що розміри тіла матки збільшуються аналогічно 6-тижневого терміну вагітності, тіло матки набуває кулястих обрисів, маткові стінки мають різну товщину, виявляються множинні кістозні утворення [2, 4].

При поєднаній патології матки лейоміомі та аденоміозі метод магнітно-резонансної томографії (МРТ) застосову-

ється у пацієнок, у яких встановлення діагнозу поєднаної патології лейоміомі матки та аденоміозу мало певні труднощі. При МРТ-діагностиці аденоміозу враховується товщина перехідної зони. Якщо товщина перехідної зони більше 12 мм – то при наявності інших МРТ-ознак діагноз аденоміозу є беззаперечний. При товщині перехідної зони від 8 до 12 мм слід враховувати інші ознаки МРТ-діагностики аденоміозу. Товщина перехідної зони менше 8 мм, як правило, дозволяє виключити діагноз аденоміозу [4].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – проаналізувати результати ультразвукового дослідження і магнітно-резонансної томографії в жінок, хворих на поєднану патологію матки лейоміому та аденоміоз.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 120 жінок репродуктивного віку. Група IIA об'єднала 60 хворих на поєднану патологію безсимптомну лейоміому матки та аденоміоз вузловий, дифузний, дифузно-вогнищевий I, II, III, IV ступенів тяжкості активного клінічного перебігу; група IIB – 60 хворих на поєднану патологію симптомну лейоміому матки та аденоміоз дифузний, дифузно-вогнищевий I, II ступенів тяжкості неактивного клінічного перебігу.

Обстеження проводили згідно з нині діючими наказами МОЗ України.

Для ультразвукового дослідження (УЗД) застосовували трансабдомінальну, трансвагінальну ехографію на апаратах фірми Toshiba-Aplio MX, модель SSA-780 A, режими 2D; М-режим. Датчики: PVT-375 (абдомінальне дослідження органів малого таза), PVT-661VT (трансвагінальне дослідження органів малого таза). У CDI-режимі (кольорова доплерографія) вивчали показники кровотоку в артеріях матки.

Серед загальної вибірки хворих на поєднану патологію матки лейоміому і аденоміоз метод магнітно-резонансної томографії був застосований у пацієнок, у яких встановлення діагнозу мало певні труднощі.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. У клінічній практиці УЗД має велике практичне діагностичне значення у постановці діагнозу поєднаної патології лейоміомі та аденоміозу. Визначали розміри маткового тіла та його форму (куляста, овальна), передньо-задній розмір матки (більше 45 мм), потовщення маткової сполучної зони (більше 12 мм), товщину маткових стінок, наявність у них множинних кістозних утворень, показник відношення довжини до товщини тіла матки (збільшується до 1–1,1), визначали ступінь аденоміозу (I – початкова, II, III, IV) та його різновид (дифузний, вузловий).

У жінок групи IIA характерною була куляста форма матки 58,3 %, для групи IIB – овальна – 51,7 %. Збільшення передньо-заднього розміру матки (більше 45 мм) та потовщення маткової сполучної зони (більше 12 мм) є характерними ознаками поєднаної патології аденоміозу та лейоміомі, але у групі хворих IIB на поєднану патологію симптомну лейоміому матки та аденоміоз неактивного клінічного перебігу дані характеристики переважали і склали, відповідно, 78,3 % і 93,3 % (табл. 1).

За даними УЗД, у 100 % хворих основної групи виявлено наявність множинних кістозних утворень у стінці матки у вигляді «бджолиних стільників» у більшому або меншому ступені вираження. Дифузна форма ураження складала у групі IIA 38 (63,3 %), а в групі IIB – 41 (68,3 %).

Таблиця 1. УЗД поєднаної патології матки лейоміоми та аденоміозу в обстежуваних жінок, n=120

	Групи				Всього, n=120	
	IIA, n=60		IIB, n=60			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Матка куляста	35	58,3	29	48,3	64	53,3
Матка овальна	25	41,7	31	51,7	56	46,7
Передньо-задній розмір матки (більше 45 мм)	42	70,0	47	78,3	89	74,2
Потовщення маткової сполучної зони (більше 12 мм)	51	85,0	56	93,3	107	89,2
Наявність множинних кістозних утворень у стінці матки	60	100	60	100	120	100
Дифузний аденоміоз	38	63,3	41	68,3	79	65,8
Вузловий аденоміоз	15	25,0	13	21,7	28	23,4
Дифузно-вузловий аденоміоз	7	11,7	6	20,0	13	10,8
I ступінь аденоміозу	13	21,7	11	18,3	24	20,0
II ступінь аденоміозу	11	18,3	14	23,3	25	20,8
III ступінь аденоміозу	31	51,7	29	48,3	60	50,0
IV ступінь аденоміозу	5	8,3	6	10,0	11	9,2
Поєднання Лмм і аденоміозу	60	100	60	100	120	100
Локалізація лейоматозних вузлів інтрамурально	28	46,7	60	100	88	73,3
Локалізація лейоматозних вузлів субмукозно	–	–	17	28,3	17	14,2
Локалізація лейоматозних вузлів субсерозно	60	100	60	100	120	100

Вузловий аденоміоз за групами IIA і IIB виявлено у 15 (25,0 %) та 13 (21,7 %), дифузно-вузловий – у 7 (11,7 %) та 6 (20,0 %) відповідно.

Ступінь аденоміозу I виявлено у 20,0 %: у 21,7 % групи IIA, 18,3 % – групи IIB; ступінь II – у 20,8 % хворих: 18,3 % та 23,3 % за групами IIA та IIB; ступінь III – у 50,0 %: у 51,7 % – у групі IIA та у 48,3 % – у групі IIB; IV ступінь – у 9,2 % випадків: 8,3 % – у групі IIA, 10,0 % – у групі IIB відповідно.

У 60 (100 %) жінок групи IIA виявлено лейоматозні вузли субсерозної локалізації, у 28 (46,7 %) – інтрамурально. У групі жінок IIB локалізація лейоматозних вузлів інтрамурально та субсерозно склала, відповідно, по 60 (100 %) випадків, а субмукозне розміщення лейоматозних вузлів виявлено у 17 (28,7 %) випадках. Багатовузлова форма діагностована у 100 % хворих обох груп, зі змішаною субсерозно-інтерстиціальною локалізацією вузлів і аденоміозом діагностована у 44 (73,3 %) обстежуваних групи IIA, а субсерозно-інтерстиціально-субмукозна локалізація вузлів у поєднанні з аденоміозом діагностована у 46 (76,7 %) хворих групи IIB.

В обстежуваних жінок групи IIA лейоміоматозні вузли переважно були розташовані у дні, на передній, задній стінках тіла матки. Субмукозний ріст лейоміоматозних вузлів у 17 (28,3 %) випадках деформував порожнину матки жінок групи IIB.

У групі IIB скупчення лейоміоматозних вузлів були різних розмірів за діаметром і, за даними УЗД, характеризувалися неоднорідністю внутрішньої структури, різними розмірами, ступенем васкуляризації. Окремі лейоміоматозні вузли досягали більше 5 см у діаметрі.

Для оцінки стану судин матки використовували режим кольорового доплера, який дозволяв візуалізувати кровотік у досліджуваному органі, виявити ознаки аденоміозу. При аденоміозі в режимі доплерівського картування виявлено незначне підвищення опору судин і посилення кровотоку у пошкоджених тканинах. Індекс резистентності

судин в уражених ділянках склав від 0,45 до 1,0. Самі включення аденоміозу не пронизувалися судинами.

Визначення максимальної швидкості кровотоку по маткових артеріях мало особливості залежно від локалізації зони ураження аденоміозом та лейоміоматозних вузлів у матці. Показники середньої максимальної швидкості кровотоку в а. uterina становила (31,50±4,51) см/с: у зоні ураження матки аденоміозом і лейоміомою – (44,2±3,1) см/с, поза зоною ураження матки аденоміозом і лейоміомою – (18,8±1,1) см/с, що було достовірно вище (p<0,05) у 2,4 раза.

Індекс резистентності склав 0,73±0,015: в а. uterina у зоні ураження матки аденоміозом і лейоміомою – 1,0±0,02 та в а. uterina поза зоною ураження матки аденоміозом і лейоміомою – 0,45±0,01, що у 2,2 раза більше (p<0,05). ІР корелюється з швидкістю кровотоку – чим більший ІР, тим вища швидкість кровотоку.

Діагностичними ультразвуковими критеріями запального процесу у тканинах вузла є набряк, неоднорідність внутрішньої структури вузлів, різні їх розміри та ступінь кровопостачання.

Серед загальної вибірки хворих на поєднану патологію матки лейоміому та аденоміоз метод МРТ був застосований у 36 (30,0 %) обстежуваних жінок: 15 в групі IIA та 21 – у групі IIB. Це були пацієнтки, у яких встановлення діагнозу поєднаної патології лейоміоми матки і аденоміозу мало певні труднощі.

За даними МРТ, у групі IIA дифузна форма аденоміозу діагностована у 9 (60,0 %) спостережень, фокальна форма – у 6 (40,0 %). У групі IIB більш характерною була дифузна форма аденоміозу, яка склала 15 (71,4 %) випадків, фокальна – 6 (28,6 %) (табл. 2).

Найбільш частою зоною локалізації аденоміозу є задня стінка матки. У групі IIA частота локалізації аденоміозу на задній стінці матки склала 11 (73,3 %), у групі IIB – 17 (81,0 %). В ділянці дна матки осередки аденоміозу діагностовано у 20,0 % у групі IIA та у 14,2 % – групи IIB.

Таблиця 2. МРТ при поєднаній патології лейоміоми матки та аденоміозі в обстежуваних жінок

	Групи				Всього, n=36	
	IIA, n=15		IIB, n=21		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Дифузна форма	9	60,0	15	71,4	24	66,7
Фокальна форма	6	40,0	6	28,6	12	33,3
Локалізація аденоміозу дно матки	3	20,0	3	14,2	6	16,7
Локалізація аденоміозу задня стінка матки	11	73,3	17	81,0	28	77,8
Локалізація аденоміозу інші ділянки матки	1	6,7	1	4,8	2	5,6
Товщина перехідної зони >12 мм	8	53,3	16	76,2	24	66,7
Товщина перехідної зони від 8 до 12 мм	4	26,7	3	14,3	7	19,4
Товщина перехідної зони <8 мм	3	20,0	2	9,5	5	13,9
Дрібноточкові гіперінтенсивні включення в міометрії	15	100	21	100	36	100
Відношення максимальної товщини перехідної зони до товщини міометрія більше 40 %	6	40,0	19	90,5	25	69,4
Різниця між максимальною і мінімальною товщиною перехідної зони більш ніж 5 мм	7	46,7	16	76,2	13	10,8
Нечіткі границі перехідної зони	13	86,7	21	100	24	20,0

При МРТ-діагностиці аденоміозу враховується товщина перехідної зони. Якщо товщина перехідної зони більше 12 мм – то при наявності інших МРТ-ознак діагноз аденоміозу є беззаперечний. При товщині перехідної зони від 8 до 12 мм слід враховувати інші ознаки МРТ-діагностики аденоміозу. Товщина перехідної зони менше 8 мм, як правило, дозволяє виключити діагноз аденоміозу.

У групі IIA товщина перехідної зони більше 12 мм визначена у 8 (53,3 %) випадках, у групі IIB – у 16 (76,2 %).

Наявність товщини перехідної зони від 8 до 12 мм у 4 (26,7 %) хворих групи IIA та у 3 (14,3 %) групи IIB вимагала враховувати інші МРТ-ознаки аденоміозу.

У 3 (20,0 %) хворих групи IIA і у 2 (9,5 %) – групи IIB МРТ-діагноз аденоміозу був виключений із наявністю багатовузлової лейоміоми. Однак при патогістологічному дослідженні видалених тканин матки діагноз поєднаної патології лейоміоми та аденоміозу був підтверджений.

Дрібноточкові гіперінтенсивні включення в міометрії є головною ознакою аденоміозу. У групах IIA та IIB дрібноточкові гіперінтенсивні включення в міометрії визначалися методом МРТ у всіх (100 %) хворих на поєднану патологію лейоміоми матки та аденоміозу.

Відношення максимальної товщини перехідної зони до товщини міометрія більше 40 % та різниця між максимальною і мінімальною товщиною перехідної зони більш ніж 5 мм є МРТ-ознаками аденоміозу. У групах IIA та IIB частота визначення відношення максимальної товщини перехідної зони до товщини міометрія більше 40 % складала, відповідно, 6 (40,0 %) та 19 (90,5 %), а різниця між

максимальною і мінімальною товщиною перехідної зони більш ніж 5 мм – 7 (46,7 %) та 16 (76,2 %).

Нечіткі межі перехідної зони визначалися у 13 (86,7 %) випадках у групі IIA та 100 % у групі IIB.

ВИСНОВКИ. Таким чином, серед сучасних методів діагностики поєднаної патології матки лейоміоми та аденоміозу ультразвукове дослідження та магнітно-резонансна томографія займають провідне місце.

Ділянки підвищеної ехогенності, наявність множинних кістозних утворень у стінці матки, асиметрія стінок матки, наявність щільних ділянок і зазубреність у базальних шарах ендометрія, збільшення розмірів матки у передньо-задньому вимірі більше 45 мм, куляста форма матки, потовщення маткової сполучної зони більше 12 мм, підвищення опору судин і посилення кровотоку у пошкоджених тканинах, за даними ультразвукового дослідження, вказують на лейоміому матки в поєднанні з аденоміозом.

При товщині перехідної зони менше 8 мм, відношенні максимальної товщини перехідної зони до товщини міометрія менше 40 %, різниці між максимальною і мінімальною товщиною перехідної зони менше 5 мм та нечіткій межі перехідної зони за даними магнітно-резонансної томографії діагноз поєднаної патології матки лейоміоми та аденоміозу є сумнівним.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Перспективами подальших розробок буде дослідження клінічних особливостей перебігу поєднаної патології матки лейоміоми та аденоміозу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Арутюнян А. Ф. Генетические и доплерометрические аспекты профилактики рецидивов миомы матки сочетанной с аденомиозом после миомэктомии / А. Ф. Арутюнян, С. Н. Гайдуков, В. Е. Костюшов // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 4. – С. 145–149.
2. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е. М. Вихляева, Б. И. Железнов, В. Н. Запорожан. –

М. : Медицинское информационное агентство, 2008. – 768 с.

3. Сидорова И. С. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, М. Б. Агеев // Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2012. – № 4. – С. 22–28.

4. Bazot M. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology / M. Bazot, A. Cortez, D. Emile // *Hum. Reprod.* – 2001. – Vol. 16 – P. 2427–2433.

5. Letterie G. S. Ultrasound guidance during endoscopic procedure / G. S. Letterie // *Obstet. Gynec. Clin. North. Am.* – 2009. – Vol. 26, No. 1. – P. 63–82.

REFERENCES

1. Arutyunyan, A.F., Gaidukov, S.N., & Kostyushov, V.E. (2015). Geneticheskiye i dopplerometricheskiye aspekty profilaktiki retsidivov miomy matki sochetanoy s adenomiosom posle miomektomii [Genetic and Doppler aspects of the prevention of uterine fibroid recurrence combined with adenomyosis after myomectomy]. *Meditsina i obrazovaniye v Sibiri – Medicine and Education in Siberia*, 4, 145-149 [in Russian].

2. Vikhlyayeva, E.M., Zhelezno, B.I., & Zaporozhan, V.N. (2008). *Rukovodstvo po endokrinnoy ginekologii [Guide to endocrine gynecology]*. Moscow: Medical Information Agency [in Russian].

3. Sidorova, I.S., Unanyan, A.I., & Ageev, M.B. (2012). Sovremennoye sostoyanie voprosa o patogeneze, klinike, diagnostike i lechenii miomi matki u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [The current status of the issue of the pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of uterine fibroids in women of reproductive age]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktologiya – Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, 4, 22-28 [in Russian].

4. Bazot, M., Cortez, A., & Emile, D. (2001). Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum. Reprod.*, 16, 2427-2433.

5. Letterie, G.S. (2009). Ultrasound guidance during endoscopic procedure. *Obstet. Gynec. Clin. North. Am.*, 1 (26), 63-82.

Отримано 17.01.19

©М. С. Крохмаль, О. К. Тарасюк, В. В. Трегуб, Ж. М. Бібляк
Медичний центр «Людмила» ПМП «Відар», Вінниця

ОРГАНОЗБЕРІГАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ СУБМУКОЗНОЇ МІОМИ МАТКИ МЕТОДОМ ЕМБОЛІЗАЦІЇ МАТКОВИХ АРТЕРІЙ

Мета дослідження – дослідити органозберігальне лікування субмукозної міоми матки шляхом емболізації маткових артерій та запропонувати методику ведення пацієнтів з «народженням» субмукозних вузлів на основі наших спостережень.

Матеріали та методи. Наразі найчастішим методом лікування міоми матки є хірургічний. У репродуктивному віці перевага має віддаватися консервативному лікуванню, а оперативні втручання за можливості повинні мати малоінвазивний і органозберігальний характер. У випадку субмукозної міоми показане хірургічне лікування – гістероскопічна міомектомія, але при розмірах вузла більше 5 см внаслідок високого ризику оперативних ускладнень (кровотечі) методом вибору є емболізація маткових артерій (ЕМА). Даний метод характеризується низьким відсотком післяопераційних ускладнень, практично відсутньою летальністю, збереженням фертильності жінок, швидким відновленням працездатності. Може бути повною альтернативою лікування міоми матки хірургічними методами лікування. Згідно з нашими спостереженнями, відбувається швидке зменшення об'єму міоматозних вузлів і матки протягом першого року після операції до 70 % від первинного об'єму. У жінки припиняються симптоми – веностискальні (до 95 % випадків), тиснення на сечовий міхур, геморрой, варикоз, попереково-кривожові болі, припиняються кровотечі. Відновлюється архітектоніка порожнини матки і трубних кутів.

Результати дослідження та їх обговорення. Міоми субмукозної локалізації – найскладніші у лікуванні даної патології. ЕМА, на відміну від гістерорезектоскопії, виконується під місцевою анестезією. Субмукозні вузли після ЕМА незалежно від розміру (1 см і більше) і локалізації підлягають регресивним змінам – зменшуються, можуть залишитися у стінці матки або відділяються і відторгаються маткою (залежно від типу) та через статеві шляхи відбувається їх експульсія цілком чи частинами. Міомектомія після ЕМА має вагомі переваги: вузли позбавлені кровотоку, немає загрози кровотечі, відбувається їх зменшення перед експульсією.

Висновки. ЕМА у лікуванні субмукозної міоми є методом вибору як органозберігальна методика. Експульсія вузлів після ЕМА є наслідком, а не ускладненням. Запропонована нами методика ведення таких жінок дозволяє уникнути гістеректомії і зберегти фертильність та життя жінки.

Ключові слова: субмукозна міома матки; емболізація маткових артерій; експульсія вузла.

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ СУБМУКОЗНОЙ МИОМЫ МАТКИ МЕТОДОМ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Цель исследования – исследовать органосохраняющее лечение субмукозной миомы матки путем эмболизации маточных артерий и предложить методику ведения пациентов с «рождением» субмукозных узлов на основе наших наблюдений.

Материалы и методы. На данный момент наиболее частым методом лечения миомы матки является хирургический. В репродуктивном возрасте предпочтение должно отдаваться консервативному лечению, а оперативные вмешательства по возможности должны носить малоинвазивный и органосохраняющий характер. В случае субмукозной миомы показано хирургическое лечение – гистероскопическая миомэктомия, но при размерах узла более 5 см из-за высокого риска оперативных осложнений (кровотечения) методом выбора является эмболизация маточных артерий (ЭМА). Данный метод характеризуется низким процентом послеоперационных осложнений, практически отсутствием летальности, сохранением фертильности женщин, быстрым восстановлением работоспособности. Может быть полной альтернативой лечения миомы матки хирургическими методами лечения. Согласно нашим наблюдениям, происходит быстрое уменьшение объема миоматозных узлов и матки в течение первого года после операции до 70 % от первоначального объема. У женщины прекращаются симптомы – веносдавливающие (до 95 % случаев), давление на мочево́й пузырь, геморрой, варикоз, пояснично-крестцовые боли, прекращаются кровотечения. Восстанавливается архитектоника полости матки и трубных углов.

Результаты исследования и их обсуждение. Миомы субмукозной локализации – самые сложные в лечении данной патологии. ЭМА, в отличие от гистерорезектоскопии, выполняется под местной анестезией. Субмукозные узлы после ЭМА независимо от размера (1 см и более) и локализации подлежат регрессивным изменениям – уменьшаются, могут остаться в стенке матки или отделяются и отторгаются маткой (в зависимости от типа) и через половые пути происходит их экспульсия полностью или частями. Миомэктомия после ЭМА имеет весомые преимущества: узлы лишены кровотока, нет угрозы кровотечения, происходит их уменьшение перед экспульсией.

Выводы. ЭМА для лечения субмукозной миомы является методом выбора как органосохраняющая методика. Экспульсия узлов после ЭМА является следствием, а не осложнением. Предложенная нами методика ведения таких женщин позволяет избежать гистеректомии и сохранить фертильность и жизнь женщины.

Ключевые слова: субмукозная миома матки; эмболизация маточных артерий; экспульсия узла.

ORGAN PRESERVING TREATMENT OF SUBMUCOSOMAL MYOMA BY ARTERY EMBOLIZATION METHOD

The aim of the study – to investigate the organ-preservation treatment of submucosal uterine fibroids by embolization of the uterine arteries and propose a technique for managing patients with "borning" of submucosal nodes based on our observations.

Materials and Methods. Currently, the most common method for treating uterine fibroids is the surgical one. At the reproductive age, the preference should be given to conservative treatment, and surgical interventions should, as far as possible, be carried out in a non-invasive and organ-preserving manner. In case of submucosomal myoma the surgical treatment is used – the hysteroscopic

myomectomy, but with the size of the node more than 5 cm due to the high risk of operational complications (bleeding), the choice is the uterine artery embolization (UAE). This method is characterized by a low percentage of postoperative complications, almost absent mortality, preservation of women's fertility, and rapid recovery of disability. It may be a complete alternative to the treatment of uterine fibroids by surgical treatment methods. According to our observations, there is a rapid decrease in the volume of myomatous nodes and uterus during the first year after the operation to 70 % of the original volume. The woman stops feeling the symptoms of vein pressure (up to 95 % of cases), stamina on the bladder, hemorrhoids, varicose, lumbar-sacral pain and bleedings stop. Architectonics of the uterus and tubal angles is restored.

Results and Discussion. Myomas of submucous localization are the most complicated in the treatment of this pathology. UAE unlike the hysteroscopic myomectomy is performed under local anesthesia. Submucosal nodes after UAE, regardless of size (1 cm or more), and localization undergo regressive changes – decrease, may remain in the wall of the uterus or separated and rejected by the uterus (depending on the type) and their expulsion is completely done through the genital tract, or in parts. Myomectomy after UAE has significant advantages: the nodes are deprived of blood flow, there is no threat of bleeding, they decrease before the expulsion.

Conclusions. In the treatment of submucosal fibroids UAE is a method of choice as an organ-preserving method. Expansion of nodes after UAE is a consequence, not a complication. The offered by us method for treating such women avoids hysterectomy and preserves the fertility and life of a woman.

Key words submucosal uterine myoma; uterine artery embolization; node expulsion.

ВСТУП. Міома матки – найпоширеніша пухлина жіночих статевих органів, і є однією з головних причин втрати репродуктивної функції та зниження працездатності жінок фертильного віку. У середньому, в дітородному віці вона зустрічається в кожній 5-ї жінки, а у 50-річному віці може бути виявлена у половини жінок. Слід зазначити, що за останній час почастишали випадки міоми матки у молодих жінок. Це пов'язано не тільки з підвищенням доступності методів діагностики, зокрема УЗД, але й «помолодшанням» міоми через зміни в екології та стресогенний спосіб життя сучасного суспільства [1, 2].

Міома матки – це захворювання – доброякісний проліферат, виникає через дефект 7, 12, 14 хромосом. Дефектна м'язова стовбура клітина є родоначальником моноклонального гормонозалежного утворення – міоми. Гормони естрогени відповідають за гіперплазію, прогестерон – за мітотичну активність. Дане утворення у процесі розвитку має псевдокапсулу. У процесі розвитку міоми відбувається бурхливий ангиогенез вузлів, при їх розмірах 5 та більше см виробляється ароматаза, що розчеплює стероїди в естрогеноподібні гормони, що, у свою чергу, посилює гіперпластичні процеси і ріст міоми. Міома у майже 60 % має рецептори до прогестерону і тому не рекомендується лікування прогестероном. Загалом, вміст естрадіолу і прогестерону в міоматозних вузлах вищий, ніж у нормальному міометрії [2, 3].

Найбільший вміст рецепторів естрадіолу і найменший – рецепторів прогестерону у вузлах великих розмірів з вираженою проліферацією, а при довготривалих міомах без тенденції до росту – підвищення концентрації прогестеронових рецепторів [1–3].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – дослідити органозберігальне лікування субмукозної міоми матки шляхом емболізації маткових артерій та запропонувати методику ведення пацієнтів з «народженням» субмукозних вузлів на основі наших спостережень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Наразі найчастішим методом лікування міоми матки є хірургічний, до 80–90 % випадків – це радикальні операції, які є травматичними для репродуктивної системи жінки. Враховуючи, що матка є органом-мішенню для різних гормональних впливів, то наслідком є посилення нейровегетативних та психоемоційних розладів, збільшення ризику новоутворень травного тракту та інших локалізацій, а також це

може спровокувати чи посилити коагулопатичні розлади, оскільки матка – важливе джерело медіаторів, що беруть участь у системі згортання крові в жінок [5, 6].

Тому в репродуктивному, і не лише, віці перевага має віддаватися консервативному лікуванню, а оперативні втручання за можливості повинні мати малоінвазивний та органозберігальний характер [6, 7].

У випадку субмукозної локалізації вузла показане хірургічне лікування. Причому зазвичай проводиться гістероскопічна міомектомія, але при розмірах вузла більше 5 см внаслідок високого ризику оперативних ускладнень (кровотечі), навіть після підготовки агоністами гонадотропін-релізінг-гормонів, тому в такій ситуації методом вибору є емболізація маткових артерій (ЕМА) [4, 6, 8].

ЕМА широко застосовується з 1995 року для лікування міоми матки, зупинки і профілактики акушерських кровотеч, патології плаценти, шийкової вагітності, артеріовенозних мальформацій матки, овариоцеле, аденоміозу, у якості передопераційної підготовки перед міом- та гістеректомією. Даний метод характеризується низьким відсотком післяопераційних ускладнень, практично відсутньою летальністю, збереженням фертильності жінок, швидким відновленням працездатності. Може бути повною альтернативою лікування міоми матки хірургічними методами лікування [7–9].

Випадок 1. Пацієнтка віком 32 роки. Не народжувала. Шийковий інтрамурально-субсерозний вузол розмірами 9x6 см. Проведена ЕМА і редукція (рис. 1). Через рік відбулося народження вузла. Було складно захопити тканину вузла, внаслідок чого була надірвана капсула вузла. Проведено дренивання вузла. Через місяць після масивної антибіотикотерапії даний вузол був видалений у НІІ ПАГ (рис. 2).

Методика ЕМА основана на тому, що під місцевою анестезією пунктуються стегові артерії. Далі катетер встановлюється у маткові артерії, і у випадку необхідності – яєчникову артерію. Після цього відбувається повне блокування кровотоку даних судин, що кровопостачають вузол. Під дією кровотоку малого таза емболи, рухаючись по спіральних судинах матки, потрапляють в ендометрій, проходять через нього і покидають матку з настанням менструації. Таким чином, не відбувається нанесення пошкодження міометрію матки.

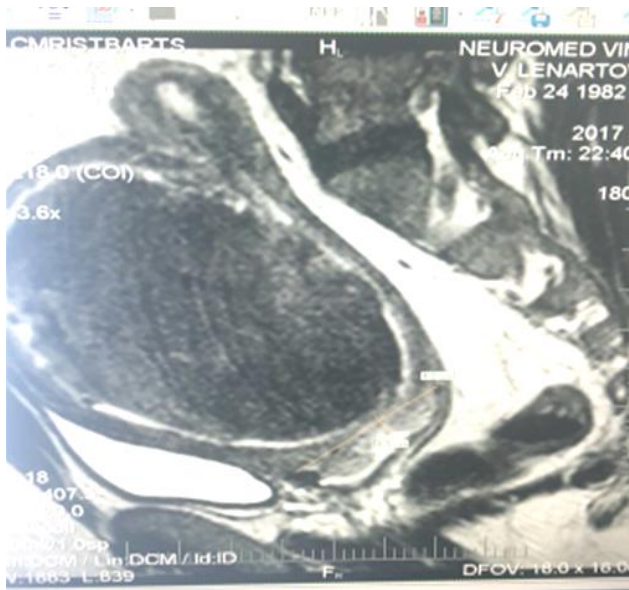


Рис. 1. МРТ. Шийкове розташування вузла, розміром 10 см, при якому була застосована ЕМА.



Рис. 2. Міомектомія через 9 міс. після ЕМА.

Течією крові емболи (ми застосовували bead block compressible microspheres, UK) надходять у судини і через капсулу не можуть вийти з міоми. Наслідками ЕМА є гостра ішемія, фіброз, асептичний червоний некроз і кальцифікація. Згідно з нашими спостереженнями, відбувається швидке зменшення об'єму міоматозих вузлів і матки протягом першого року після операції до 70 % від первинного об'єму. У жінки припиняються симптоми – веностискальні (до 95 % випадків), тиснення на сечовий міхур, геморой, варикоз, попереково-крижові болі, припиняються кровотечі. Відновлюється архітектоніка порожнини матки і трубних кутів. У подальшому міома перетворюється в чужорідне тіло для організму і Т-кілери усе життя лізують тканину міоми (рис. 3, 4).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Міоми субмукозної локалізації – найскладніші у

лікуванні даної патології. Будь-яка гормональна терапія неефективна. Народні засоби не мають наукового обґрунтування. Хірургічна міомектомія – трансвагінальна резектоскопія обмежена розмірами вузлів до 5 см, загрозою кровотечі, тромбоемболічними ускладненнями (зяють судини після операції, великий відсоток рецидивів протягом 2 років (до 35 %), можлива перфорація матки, пельвіоперитоніт, що може призвести до гістеректомії і втрати органа. Крім того, гістерорезектоскопія виконується під загальним наркозом, на відміну від ЕМА. Субмукозні вузли після ЕМА незалежно від розміру (1 см і більше) і локалізації підлягають регресивним змінам – зменшуються, можуть залишитися у стінці матки або відділяються і відторгаються маткою (залежно від типу) та через статеві шляхи відбувається їх експульсія цілком чи частинами. Експульсія може настати і через

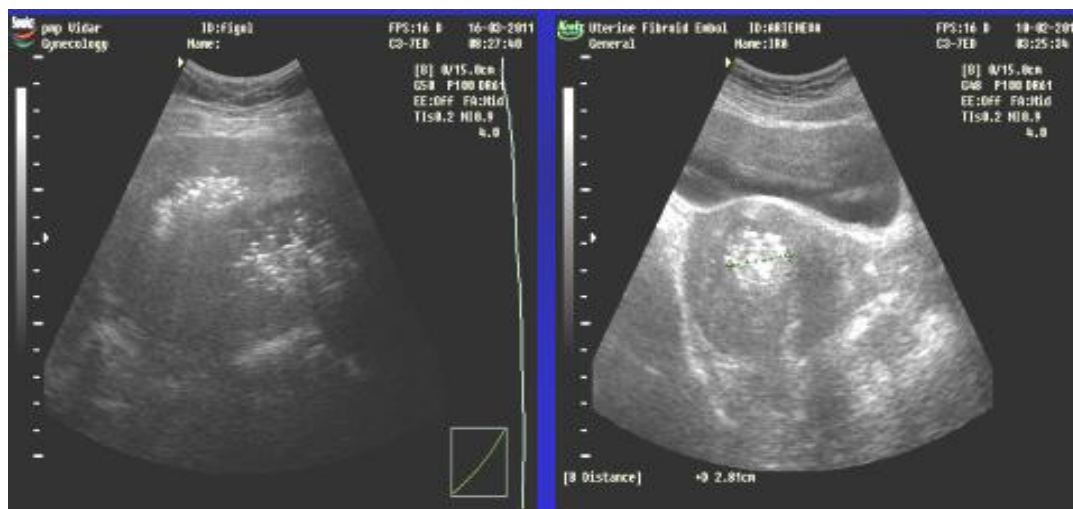


Рис. 3. УЗ-контроль розподілу емболізатору в матці одразу після ЕМА.

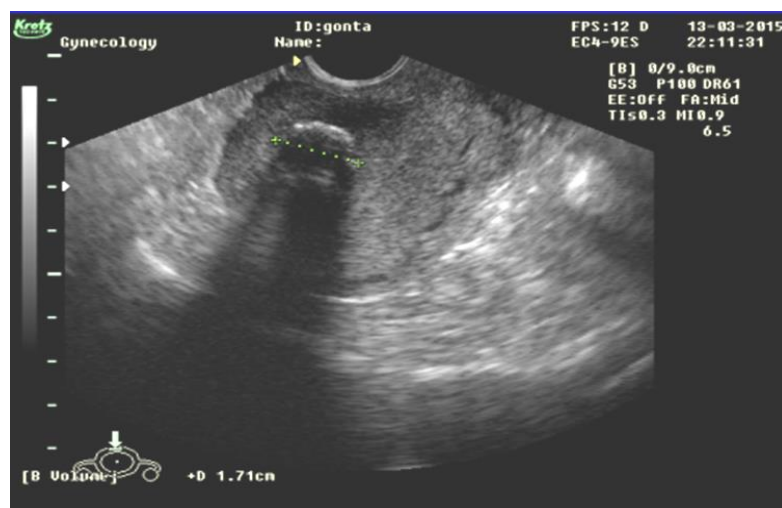


Рис. 4. УЗД. Регрес міоматозного вузла через 7 років після ЕМА.

2 тижні, і місяць, і рік (у літературі описано через 44 місяці).

Залежно від типу розташування субмукозних вузлів, описані два варіанти розвитку подій, які умовно поділяються на «мокрый» і «сухий». При «мокрому» сценарії через 10–15 днів після ЕМА міоматозний вузол починає відділятися від стінок матки та «витікати», такий вузол може народитися. У тому випадку, якщо він не може народитися самостійно, необхідно видалити його в умовах малої операційної. При «сухому» варіанті наслідку міоматозний вузол прогресивно зменшується у порожнині матки та експульсується назовні. Експульсія вузла може відбуватися під час менструації.

У нашій практиці спостерігали експульсію вузлів від 3 см до 12x6 см. Крупні вузли самостійно вийти через пологові шляхи у 95 % не можуть, що потребує трансагінальної міомектомії під внутрішньовенним наркозом. Міомектомія після ЕМА має вагомні переваги:

- вузли позбавлені кровотоку, немає загрози кровотечі;
- відбувається їх зменшення перед експульсією внаслідок міолізу;

- вузли можуть видалятися як одним блоком, так і частинами, відділяючись від основної тканини вузла.

Інколи віддаляються частини вузла до 3–5 разів із проміжком до 2 тижнів. Субмукозні вузли можуть складатися з хрящоподібної тканини, покриті м'якою м'язовою тканиною більш пізньої генерації. При затримці вузла у порожнині матки високий ризик інфікування висхідною інфекцією. Тому видалення потребує антибіотикотерапії, УЗ-діагностики видалення і просування його до внутрішнього вічка. Категорично заборонено видаляти шляхом кюретажу (вишкрібання). При цьому вузол не видалиться цілком, що сприяє проникненню інфекції у маткову порожнину, труби і розвитку розлитого перитоніту.

Ми проводили загальноприйнятну техніку видалення такого вузла – після розширення зів матки розширювачами, використовували щипці Фоєрстера (Foerster), які являють собою затискачі прями та зігнуті, довжиною не менше 25 см. Подальше викручування вузла здійснюється прийомом крокодила – прокручування за чи проти годинникової стрілки. Повторюється доти, доки тканина

піддається прокручуванню. При щільній тканині частина вузла не вилучається, а залишається «дозрівати» до наступних місячних. Порожнина не санується через загрозу поширення інфекції через труби у черевну порожнину. Внутрішньовенно застосовуються незначні дози окситоцину для слабкого скорочення матки, що сприяє спусканню вузла до порожнини і захвату вузла. У процесі викручування обережно робити тракцію, забороняється смикати, відщипувати, тому що може призвести до пошкодження стінки матки, перфорації. Міомектомія припиняється, коли вузол не піддається прокручуванню, щільний, добре прикріплений до стінок матки і від нього не відділяються окремі фрагменти. Порожнина матки та зів при цьому «пусті», без тканини. У процесі міомектомії проводиться УЗ-контроль – з оцінкою дугласового простору, стінок матки, порожнини матки. ЕМА не несе загрози некрозу стінки матки, виникає некроз лише вузла, а не стінки матки.

У медичному центрі за 11 років проведено майже 960 операцій ЕМА при міомі матки і жодного летального випадку не було. Субмукозне розташування вузлів спостерігалось у 17,8 % серед усіх міом. За цей період проведено 87 операцій трансагінальної міомектомії субмукозних вузлів після ЕМА (рис. 5, 6).

У жінок з ознаками «народження» субмукозних вузлів клінічні симптоми характеризувалися появою кров'яних виділень, спазматичних болів, інколи підвищенням температури та появою гнійних виділень з матки, нерясною кровотечею. У пізніх випадках, якщо вчасно вузол не евакуювати, з'являється неприємний запах, напруження у нижніх відділах живота.

Бімануально визначається згладження шийки матки або відкриття зовнішнього зіву. При УЗ-діагностиці візуалізується частина вузла, що вклинена у внутрішній зів. При розкритті шийки матки вузол може вийти в піхву, скласти хибну уяву експульсії. Насправді частина вузла має дистальну точку прикріплення до стінки матки, тому видалення вузла потребує повного анестезіологічного і гінекологічного забезпечення.

Нами рекомендовано – якщо вузол не відділився від стінки матки, але є симптоми, то призначаються антибіо-



Рис. 5. Видалені шляхом викручування множинні субмукозні вузли.



Рис. 6. Видалені субмукозні вузли одним конгломератом та УЗД-картина (розмір вузла 6х12 см)

тики широкого спектра дії та проводиться УЗ-контроль у динаміці. Якщо є болі, підвищення температури – проводити ревізію порожнини матки для видалення вузлів та тканин вузла, у порожнині матки (без кюретажу!). При кюретажі – наслідки будуть катастрофічні. Краще дрениувати порожнину матки.

Необхідний лабораторний контроль – загальноклінічний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, рівень фібриногену.

В динаміці – все приходить до норми при експульсії вузла чи його частин.

Як наслідок, у результаті після трансвагінальної міомектомії жінки є практично здоровими у репродуктивному плані, відновлені трубні кути, розміри матки. При УЗД-контролі після даної операції візуалізується рубець у місці прикріплення субмукозного вузла.

Надаються власні клінічні приклади хворих із субмукозними міоматозними вузлами.

Випадок 2. Хвора віком 30 років, матка розмірами 14 тижнів з субмукозним вузлом 6х6 см. Скарги на рясні кровотечі у менструальний та міжменструальний періоди,

гемоглобін 62 г/л. Після ЕМА через 2 дні відбулося відділення частини вузла та трансвагінальна міомектомія відділеної тканини. Припинилися міжмісячні кровотечі, гемоглобін збільшився до 120 г/л, зменшилися розміри матки і вузла. Через 2 місяці частина вузла вийшла у піхву. Під анестезіологічним забезпеченням проведено трансвагінальну міомектомію вузла одним блоком. На УЗД після цього виявлено відновлення повністю стінок матки, порожнини і архітектоники її. Протягом 3 днів проводили антибіотикотерапію, дезінтоксикаційну терапію і введення фраксипарину. Лабораторний контроль (рис. 7–10).

За майже 11 років роботи з 87 випадків трансвагінальної міомектомії субмукозних вузлів не було випадків перфорації матки, запалення органів малого тазу. Лише в 1 випадку, коли вузол 150 мм через місяць зменшився до 100 мм і став народжуватися, через анатомічні особливості (ожиріння) не було успішним видалення вузла, тому після 2 днів антибіотикотерапії і загрози пельвіоперитоніту через добу після госпіталізації було проведено надпівову ампутацію матки без додатків (рис. 11).

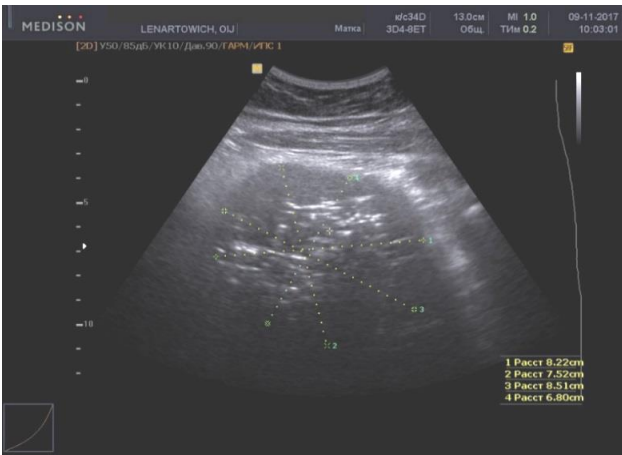


Рис. 7. УЗД-контроль після ЕМА. Емболізат у вузлі.

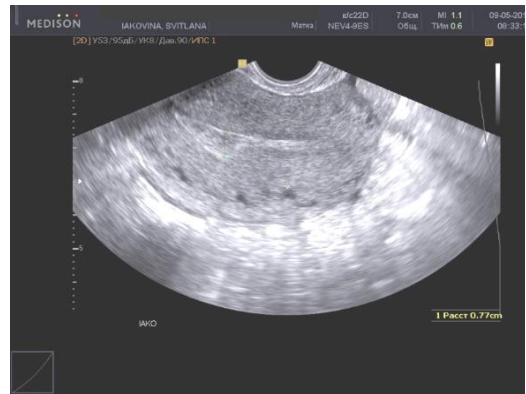


Рис. 8. УЗД при госпіталізації з клінікою експульсії субмукозного вузла.



Рис. 9. УЗД матки після експульсії вузла.



Рис. 10. Субмукозний вузол після експульсії і видалення.

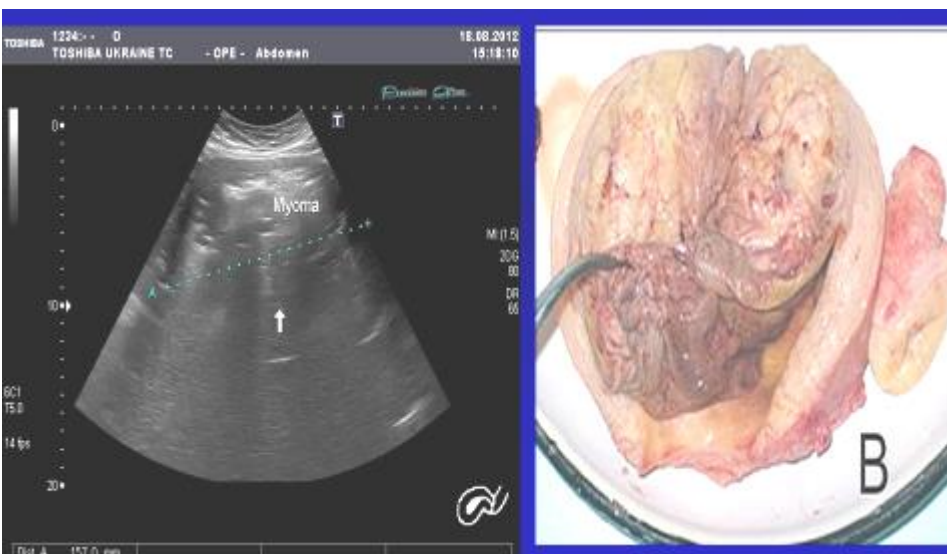


Рис. 11. УЗД та макропрепарат після гістеректомії при міомі матки 20 тиж. вагітності.

ВИСНОВКИ. ЕМА у лікування субмукозної міоми є методом вибору як органозберігальна методика. Експульсія вузлів після ЕМА є наслідком, а не ускладненням, і запропонована нами методика ведення таких жінок дозволяє уникнути гістеректомії і зберегти фертильність та життя жінки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вдовиченко Ю. П. Лейоміома матки: етіопатогенез, профілактика, діагностика та лікування / Ю. П. Вдовиченко, О. В. Голяновський, І. В. Лопушан // *Здоровье женщины*. – 2012. – № 3. – С. 52–61.
2. Тихомиров А. Л. Миома матки / А. Л. Тихомиров. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 176 с.
3. Залізник В. О. Сучасні погляди на лікування міоми матки: навч. посіб. / В. О. Залізник, Д. Є. Барковський. – Запоріжжя, 2010. – 115 с.
4. Эмболизация маточных артерий: современный взгляд на проблему (часть 2: методические аспекты) / Б. Ю. Бобров, С. А. Капранов, В. Г. Бреусенко [и др.] // *Диагностическая и интервенционная радиология*. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 56–70.
5. Запорожченко М. Б. Лейоміома матки – алгоритми лікування жінок репродуктивного віку / М. Б. Запорожченко // *Здоровье женщины*. – 2015. – № 5. – С. 55–58.

REFERENCES

1. Vdovychenko, Yu.P., Holianovskyi, O.V., & Lopushan, I.V. (2012). Leiomyoma matky: etiopatohenez, profilaktyka, diahnostryka ta likuvannia [Leiomyoma of the uterus: etiopathogenesis, prophylaxis, diagnosis and treatment]. *Zdorovyie zhenshchiny – Health of a Woman*, 3, 52-61 [in Ukrainian].
2. Tykhomyrov, A.L. (2006). *Mioma matki [Myoma of the uterus]*. Moscow: Meditsynskoe informatsyonnoe agenstvo [in Russian].
3. Zalizniak, V.O., & Barkovskyi, D.Ye. (2010). *Suchasni pohliady na likuvannia miomy matky: navch. posib. [Modern views on the treatment of uterine fibroids: teach. manual]*. Zaporizhzhia [in Russian].
4. Bobrov, B.Yu., Kapranov, S.A., Breusenko, V.G., & Dobrokhotova, Yu.E. (2007). Embolizatsiya matochnykh arteriy: sovremennyy vzglyad na problemu (chast 2: metodicheskiye aspekty) [Uterine artery embolization: a modern view of the problem (part 2: methodological aspects)]. *Diagnosticheskaya i interventsionnaya radiologiya – Diagnostic and Interventional Radiology*, 1, 2, 56-70 [in Russian].
5. Zaporozhchenko, M.B. (2015). Leiomyoma matky – alhorytmy likuvannia zhynok reproduktyvnoho viku [Leiomyoma of the uterus – algorithms for the treatment of women of repro-

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Емболізація маткових артерій є перспективним методом лікування субмукозної міоми матки – як самостійний метод, так і в якості передопераційної підготовки до наступної міомектомії, який зменшує об'єм інтраопераційної кровотрати.

6. Олійник Н. С. Диференційований підхід до використання інноваційних технологій в лікуванні міоми матки: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Н. С. Олійник; Запорізька медична академія післядипломної освіти. – Запоріжжя, 2016. – 155 с.
7. Профілактично-терапевтичні заходи при доброякісних пухлинах матки у вагітних / Л. Б. Маркін А. Б. Зіменковський, К. Л. Шатилович, Г. Я. Кунинець // *Здоровье женщины*. – 2016. – № 2 (108). – С. 75–78.
8. Тихомиров А. Л. Новый принцип лечения миомы матки / А. Л. Тихомиров, А. М. Лубнин. – М., 2007. – 112 с.
9. Сердюк В. М. Результати органозберігального оперативного лікування субмукозної міоми матки при раціональному виборі діагностичних критеріїв / В. М. Сердюк, Ю. О. Чеханов // *Медицина транспорту України*. – 2012. – № 2 (червень). – С. 41.

ductive age]. *Zdorovyie zhenshchiny – Health of a Woman*, 5, 55-58 [in Ukrainian].

6. Oliinyk, N.S. (2016). Dyferentsiiiovanyi pidkhid do vykorystannia innovatsiinykh tekhnolohii v likuvannia miomy matky [Differentiated approach to the use of innovative technologies in the treatment of uterine fibroids]. *Candidate's thesis. Zaporizhzhia* [in Ukrainian].
7. Markin, L.B., Zimenkovskiy, A.B., Shatylovych, K.L., & Kunynets, H.Ya. (2016). Profilaktychno-terapevtychni zakhody pry dobroiakisnykh pukhlynakh matky u vahitnykh [Prophylactic-therapeutic measures in benign tumors of the uterus in pregnant women]. *Zdorovyie zhenshchiny – Health of a Woman*, 2 (108), 75-78 [in Ukrainian].
8. Tikhomirov, A.L., & Lubnin, A.M. (2007). *Novyy printsip lecheniya miomy matki [The new principle of treatment of uterine fibroids]*. Moscow [in Russian].
9. Serdiuk, V.M., & Chekhanov, Yu.O. (2012). Rezultaty orhanozberihalnoho operatyvnoho likuvannia submukoznoi miomy matky pry ratsionalnomu vybori diahnostrychnykh kryteriiv [Results of organ-safe surgical treatment of submucous uterine fibroids with rational choice of diagnostic criteria]. *Medytsyna transportu Ukrainy – Transport Medicine of Ukraine*, 2, 41 [in Ukrainian].

Отримано 12.03.19

УДК 618.39-06:618.34-007.251]-092:612.017.11
DOI 10.11603/24116-4944.2019.1.10187

©К. С. Любомирська, О. М. Камишний, Ю. Я. Круть
Запорізький державний медичний університет

РОЛЬ РЕЦЕПТОРІВ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ В ПАТОГЕНЕЗІ АСОЦІЙОВАНОГО З ПЕРЕДЧАСНИМИ ПОЛОГАМИ ПЕРЕДЧАСНОГО РОЗРИВУ ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК

Мета дослідження – розробити спосіб прогнозування розвитку ПРПО при недоношеній вагітності за результатами визначення рівня мРНК генів TLR2 і TLR4 на місцевому рівні та гематологічних показників рівня ендогенної інтоксикації.

Матеріали та методи. Обстежили 80 жінок із ПРПО в терміні гестації 26–34 тижні (основна група) і 50 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності та терміновими пологами без ускладнень (група контролю). Для аналізу транскрипційної активності генів вродженого імунітету TLR2 та TLR4 у плаценті та плодових оболонках використовували метод полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу (ЗТ-ПЛР-РЧ) на ампліфікаторі CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) і набір реактивів Luminaris HiGreen Fluorescein qPCR MasterMix (ThermoScientific, США).

Результати дослідження та їх обговорення. Середній вік обстежених жінок склав (28,14±6,43) року. Середній термін виникнення ПРПО в основній групі дослідження становив (31,79±2,06) тижня, тривалість безводного проміжку мала велику розбіжність та в середньому склала 90,12 години (від 9 до 313 годин). Діапазон всіх отриманих значень відносної нормалізованої експресії мРНК гена TLR2 у плаценті становив 0,79–163,44 (медіана – 31,06), у плодових оболонках – 1,1–126,06 (медіана – 10,22). Розмах всіх отриманих значень відносної нормалізованої експресії мРНК гена TLR4 був нижчий, ніж TLR2, у плаценті й становив 0,39–43,85 (медіана – 7,74) та вищий у плодових оболонках – 0,18–216,01 (медіана – 40,04). В 33–34 тижні виникнення ПРПО рівень експресії TLR4 у плодових оболонках був у 53,53 раза більший порівняно із практично здоровими жінками з фізіологічним перебігом вагітності та пологів, в 31–32 тижні – у 24,77 раза відповідно. Найбільш чутливими лейкоцитарними індексами оцінки ступеня розвитку ендогенної інтоксикації у вагітних із передчасними пологами були NLR та LII Я. Я. Кальф-Каліфа, у новонароджених – LIII Кальф-Каліфа та I3H. NLR при госпіталізації перевищував норму майже в 2 рази та склав, відповідно, 6,12±2,57, при виписці після розродження, на тлі застосування антибактеріальної терапії – 3,25±1,28.

Висновки. У тканині плаценти та плодових оболонках жінок із ПРПО та передчасними пологами в 26–34 тижні гестації відмічається виражене підвищення експресії TLR2 та TLR4. Збільшення транскрипційної активності компонентів вродженого імунітету є фактором реалізації внутрішньоматкового та інтраамніального інфікування та є імунологічною складовою розвитку невиношування, асоційованого з ПРПО. Основними маркерами ступеня активності запального процесу та вираженості ендогенної інтоксикації при передчасних пологах на тлі ПРПО у вагітних виступають – загальна кількість лейкоцитів, LII Кальф-Каліфа та NLR. Комплексна оцінка інтегральних показників рівня інтоксикації дозволяє прогнозувати виникнення ПРПО при недоношеній вагітності у вагітних із груп ризику даного ускладнення, вчасно впровадити превентивні заходи, оптимізувати подальше лікування та оцінити його ефективність.

Ключові слова: передчасні пологи; передчасний розрив плодових оболонок; транскрипційна активність генів.

РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ АССОЦИИРОВАННОГО С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

Цель исследования – разработать способ прогнозирования развития преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности по результатам определения уровня мРНК генов TLR2 и TLR4 на местном уровне и гематологических показателей уровня эндогенной интоксикации.

Материалы и методы. Исследовали 80 женщин с ПРПО в сроке гестации 26–34 недели (основная группа) и 50 беременных с физиологическим течением беременности и срочными родами без осложнений (группа контроля). Для анализа транскрипционной активности генов вроджденного иммунитета TLR2 и TLR4 в плаценте и плодных оболочках использовали метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ) на амплификаторе CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) и набор реактивов Luminaris HiGreen Fluorescein qPCR MasterMix (ThermoScientific, США).

Результаты исследования и их обсуждение. Средний возраст обследованных женщин составил (28,14±6,43) лет. Средний срок возникновения ПРПО в основной группе исследования составил (31,79±2,06) недели, продолжительность безводного периода имела широкий диапазон и в среднем составила 90,12 часа (от 9 до 313 часов). Диапазон всех полученных значений относительной нормализованной экспрессии мРНК гена TLR2 в плаценте составил 0,79–163,44 (медіана – 31,06), в плодных оболочках – 1,1–126,06 (медіана – 10,22). Размах всех полученных значений относительной нормализованной экспрессии мРНК гена TLR4 был ниже, чем TLR2, в плаценте и составлял 0,39–43,85 (медіана – 7,74) и выше в плодных оболочках – 0,18–216,01 (медіана – 40,04). В 33–34 недели возникновения ПРПО уровень экспрессии TLR4 в плодных оболочках был в 53,53 раза больше по сравнению с практически здоровыми женщинами с физиологическим течением беременности и родов, в 31–32 недели – в 24,77 раза соответственно. Наиболее чувствительными лейкоцитарными индексами оценки степени развития эндогенной интоксикации у беременных с преждевременными родами были NLR и лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) Я. Я. Кальф-Калифа, у новорожденных – ЛИИ Кальф-Калифа и NLR при госпитализации превышал норму почти в 2 раза и составил, соответственно, 6,12±2,57, при выписке после родоразрешения, на фоне применения антибактериальной терапии – 3,25±1,28.

Выводы. В ткани плаценты и плодных оболочках женщин с ПРПО и преждевременными родами в 26–34 недели гестации отмечается выраженное повышение экспрессии TLR2 и TLR4. Увеличение транскрипционной активности компонентов врожденного иммунитета является фактором реализации внутриматочного и интраамниального инфицирования и является иммунологической составляющей развития невынашивания, ассоциированного с ПРПО. Основными маркерами степени активности воспалительного процесса и выраженности эндогенной интоксикации при преждевременных родах на фоне ПРПО у беременных выступают – общее количество лейкоцитов, ЛИИ Кальф-Калифа и NLR. Комплексная оценка интегральных показателей уровня интоксикации позволяет прогнозировать возникновение ПРПО при недоношенной беременности у беременных из групп риска данного осложнения, вовремя внедрить превентивные меры, оптимизировать дальнейшее лечение и оценить его эффективность.

Ключевые слова: преждевременные роды; преждевременный разрыв плодных оболочек; транскрипционная активность генов.

THE ROLE OF RECEPTORS OF INNATE IMMUNITY IN THE PATHOGENESIS OF ASSOCIATED WITH PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES PRETERM LABOR

The aim of the study – to develop a method for predicting the development of premature rupture of membranes (PRM) in preterm labor (PTL) based on the results of determining the level of mRNA of TLR2 and TLR4 genes at the local level and hematological parameters of the level of endogenous intoxication.

Materials and Methods. We examined 80 women with PRM in the gestation period of 26–34 weeks (main group) and 50 pregnant women with a physiological course of pregnancy and term labor without complications (control group). For the analysis of transcriptional activity of genes of innate immunity TLR2 and TLR4 in the placenta and fetal membranes, the method of real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction was used CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems amplifier (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) and Luminaris HiGreen Fluorescein qPCR MasterMix reagent kit (ThermoScientific, USA).

Results and Discussion. The average age of the examined women was (28.14±6.43) years. The average period of occurrence of PRM in the main group of the study was (31.79±2.06) weeks, the length of the anhydrous period had a wide range and averaged 90.12 hours (from 9 to 313 hours). The range of all obtained values of the relative normalized expression of mRNA of the TLR2 gene in the placenta was (0.79–163.44) (median – 31.06), in fetal membranes – 1.1–126.06 (median – 10.22). The range of all obtained values of the relative normalized expression of the mRNA of the TLR4 gene was lower than the TLR2 in the placenta and was 0.39–43.85 (median – 7.74) and higher in the fetal membranes – 0.18–216.01 (median – 40.04). At 33–34 weeks of the onset of PRM, the expression level of TLR4 in the fetal membranes was 53.53 times more compared to healthy women with physiological pregnancy and labor, at 31–32 weeks – 24.77 times, respectively. The most sensitive leukocyte indexes for assessing the degree of development of endogenous intoxication in pregnant women with preterm labor were NLR and the leukocyte intoxication index (LII) of Kalf-Kalif. In newborns – LII Kalf-Kalif and NLR during hospitalization exceeded the norm by almost 2 times and amounted to respectively, (6.12±2.57), when discharged after labor, against the background of the use of antibacterial therapy – (3.25±1.28).

Conclusions. A marked increased expression of TLR2 and TLR4 is observed in the tissue of the placenta and fetal membranes of women with PRM and PTL in the 26–34 weeks of gestation. An increase in the transcriptional activity of the components of innate immunity is a factor in the implementation of intrauterine and intra-amniotic infection and is an immunological component of the development of miscarriage associated with PRM. The main markers of the degree of activity of the inflammatory process and the severity of endogenous intoxication in preterm labor against the background of PRM in pregnant women are total leukocyte count, LII Kalf-Kalif and NLR.

Key words: preterm labor; premature rupture of the fetal membranes; gene transcription activity.

ВСТУП. Незважаючи на вдосконалення знань про фактори ризику та механізми розвитку передчасних пологів, а також сучасні превентивні заходи, частота народження недоношених дітей неухильно зростає (в середньому 15 млн щороку) та є провідною причиною перинатальної смертності в розвинутих країнах [2, 9].

Передчасні пологи відносяться до великих акушерських синдромів із залученням у патологічний процес, окрім загальноновідомих гормональних, тромбофілічних, інфекційно-запальних, механічних, стресових факторів, також генетичних батьківських, плодових та епігенетичних компонентів [10]. Саме ця підпорядкована взаємодіюча система обумовлює складність вирішення проблеми передчасних пологів, особливо залежно від двох фенотипів: спонтанні передчасні пологи з інтактним плодовим міхуром та з передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО) як фактором ініціації пологової діяльності [10]. Залишені 20–25 % припадають на частку ситуацій, коли медичні показання з боку матері або плода диктують необхідність пологозбудження або кесаревого розтину на термінах вагітності менше 37 тижнів [10].

Основною причиною розриву плодових оболонок є внутрішньоматкова та інтраамніальна інфекція, яка має хронічний та субклінічний характер [3, 5]. Імунна система жіночого репродуктивного тракту представлена як вродженими, так і адаптивними механізмами, і має дві основні, але різноспрямовані функції. Важливу роль серед факторів вродженого імунітету відіграють патерн-розпізнавальні рецептори – Pattern recognition receptors (PRRs). PRRs розпізнають патоген-асоційовані патерни (pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)), які еволюційно розвивалися як консервативні вроджені рецептори зі здатністю розпізнавати специфічні мікробні детермінанти, з наступною передачею інформації про патоген імунним клітинам, запуском адаптивного імунітету та медіацією продукції цитокінів, необхідних для розвитку ефективного імунітету [8].

Серед PRRs особливе місце займають Toll-like receptors (TLRs), 9 типів з яких представлені в ендометрії та піддаються циклічному гормональному регулюванню. В репродуктивному процесі це має надзвичайне значення і відмічено, що на фетоплацентарному кордоні та трофобласті TLRs експресуються великою кількістю не

тільки імунних, але й неімунних клітин [7, 8]. Експериментальні роботи вказують на негативну роль активації TLR4 у розвитку передчасних пологів, викликаних, зокрема, введенням антигенів кишкової палички мишам. Показано, що в клітинах слизової цервікального каналу у вагітних із невиношуванням вагітності інфекційного генезу експресія гена TLR2 зростала в декілька разів порівняно з групою здорових вагітних [6].

Для своєчасного прогнозування невиношування вагітності необхідна оцінка реакції організму на інфекційний процес. Одним із найбільш простих і доступних методів визначення реакції імунної системи при різних захворюваннях є визначення лейкоцитарних індексів інтоксикації (ЛІІ) – співвідношення популяцій клітин крові, які дозволяють судити про переважання про- або протизапальної імунної відповіді. Водночас аналіз даних літератури свідчить про недостатнє висвітлення значущості ЛІІ при прогнозуванні передчасних пологів, що робить доцільним вивчення діагностичних можливостей активності лейкоцитарних індексів при даному ускладненні гестації.

Отже, вивчення ролі компонентів вродженого імунітету та рівня ендогенної інтоксикації при передчасних пологах, ініційованих ПРПО, є важливим напрямом для розуміння імунологічних аспектів формування невиношування вагітності.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – розробити спосіб прогнозування розвитку ПРПО при недоношеній вагітності за результатами визначення рівня мРНК генів TLR2 і TLR4 на місцевому рівні та гематологічних показників рівня ендогенної інтоксикації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Для реалізації мети обстежили 80 жінок із ПРПО при недоношеній вагітності (основна група) і 50 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності та терміновими пологами без ускладнень (група контролю). Дослідження виконали на базі кафедри акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету в Запорізькому обласному перинатальному центрі. Критерій залучення у дослідження – добровільна інформована згода на участь у дослідженні, наявність ПРПО в терміні гестації 26–34 тижні, підтвердженого відповідно до наказу МОЗ України від 29.12.2005 р. № 782, та відсутність тяжкої екстрагенітальної патології. Середній вік обстежених жінок склав (28,14±6,43) року. Середній термін виникнення ПРПО в основній групі дослідження становив (31,79±2,06) тижня, тривалість безводного проміжку мала велику розбіжність та в середньому склала 90,12 години (від 9 до 313 годин).

Для аналізу транскрипційної активності генів вродженого імунітету TLR2 та TLR4 використовували метод полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу (ЗТ-ПЛР-РЧ) на ампліфікаторі CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) і набір реактивів Luminaris HiGreen Fluorescein qPCR MasterMix (ThermoScientific, США). Об'єктом дослідження були плацента і плодові оболонки, фіксовані у нейтральному формаліні. Виділення тотальної РНК проводили з використанням набору «NucleoZOL» (Macherey-Nagel, Німеччина). Для цього попередньо відмиті від формаліну шматочки плаценти та плодових оболонок гомогенізували (100 мг тканини/1 мл «NucleoZOL»). Усі реакції ампліфікації виконували на індивідуальних зразках у трьох повторях. Визначення

мРНК досліджуваних генів проводилось із розрахунком відносної нормалізованої кількості кДНК досліджуваних генів, коли дані контрольної групи приймалися за «1», відповідно, дані досліджуваної групи визначалися відносно показників контрольної групи. Нормалізацію відносної кількості кДНК проводили за методом $\Delta\Delta Ct$ з референс-геном гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (GAPDH). Дослідження проводили на базі відділу молекулярно-генетичних досліджень навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм «Statistica 13.0». (StatSoft Software № JPZ8041382130ARCN10-J) за загальноприйнятою методикою. Основні отримані дані наведені у вигляді: кількості спостережень (n), середньої арифметичної величини (M), стандартної помилки середньої ($\pm m$), відносних величин (абс., %), рівня статистичної значущості (p). Відмінності вважали статистично значимими при $p < 0,05$. Нормальність розподілу кількісних ознак оцінювали за допомогою критеріїв Шапіро – Уїлка та Колмогорова – Смірнова. Статистичні характеристики між групами порівняли з використанням непараметричного критерію Mann-Whitney U test.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Жінки з передчасними пологами, ініційованими ПРПО, мали такі гінекологічні захворювання в анамнезі, як: патологія шийки матки – 41,38 %, хронічні запальні процеси придатків матки 17,24 %, кісти яєчників – 10,34 %. Самовільними викиднями попередні вагітності завершилися у 13,79 % обстежених пацієнток. Слід зазначити, що майже кожна 4 жінка (24,14 %) з основної групи дослідження в анамнезі вже мала передчасні пологи, що вказує на особисту схильність до виникнення даного ускладнення. Жителями сільської місцевості були 65,52 % пацієнток, міста – 34,48 % відповідно.

Істміко-цервікальна недостатність була виявлена у 17,24 % вагітних, що потребувало застосування акушерського песарія. Бактеріологічне дослідження сечі проводилось у 58,62 % вагітних, з яких у 82,35 % етіологічно значимої флори виділити не вдалось. Серед бактеріальних інфекцій (у 17,65 % вагітних), які вдалося виявити, лідирували E.coli та Kl. pneumoniae. Отже, коротка шийка матки та безсимптомна бактеріурія як фактори ризику передчасних пологів виявлені лише у 17,24 % та 17,65 % відповідно, що вказує на необхідність подальших досліджень у цьому напрямі для розширення скринінгу та стратифікації груп ризику невиношування.

На тлі існуючої парадигми про значення порушеної вагінальної екосистеми в генезисі невиношування наступним обґрунтованим завданням дослідження були оцінка біоценозу пологових шляхів та виявлення найбільш значимих інфекційних агентів у розвитку ПРПО та ініціації передчасних пологів у термінах гестації 26–34 тижні. У 44,83 % жінок основної групи було проведено бактеріологічне дослідження піхви з визначенням чутливості до антибіотиків. У 76,92 % обстежених пацієнток у мікробіомі піхви були виявлені значимі титри представників умовно-патогенної та патогенної флори. Структура мікробного пейзажу у відсотковому співвідношенні виглядала так: Staphylococcus haemolyticus – 28,57 %, Enterococcus faecalis та Klebsiella oxytoca – по 21,43 %, Klebsiella pneumonia та Staphylococcus epidermidis – по 14,28 %.

Проведене бактеріоскопічне дослідження мазків з піхви дозволило визначити ознаки кольпіту в 31,03 % вагітних. Але варто зазначити, що нормалізація біоценозу пологових шляхів у вагітних із ПРПО в терміні недоношеної вагітності на фоні застосування місцевої та системної антибактеріальної терапії не впливала на зниження частки передчасних пологів і як наслідок показника перинатальної захворюваності, адже процес інфікування плодових оболонок був уже запущений. Отримані дані підтверджуються проведеними раніше дослідженнями R. Romero et al. [10].

При гестаційній патології дисрегуляційні зрушення можуть стати підґрунтям для виникнення патологічного субстрату. При цьому природа і механізми саногенетичних процесів залежать від патогенетичної структури захворювання, тобто від того, які органи і системи охоплені патологічним процесом. Аналіз будь-якого процесу, у сенсі дисрегуляційної патології, потребує розуміння біологічної значущості змін, що виявляють – чи є вони патогенетичними або саногенетичними. Водночас дослідження стану експресії генів мають певні переваги як для ретроспективної оцінки характеру перебігу патогенетичних і саногенетичних процесів, так і для прогнозування подальшого розвитку новонародженого. У проведеному нами раніше дослідженні [11] задля виділення імунітопосередкованих ланок розвитку ПРПО при недоношеній вагітності ми дослідили транскрипційну активність гена системних прозапальних цитокінів IL1 β та IL17A на місцевому рівні. Враховуючи, що для вивчення імунітологічної складової розвитку передчасних пологів визначення рівня експресії компонентів адаптивного імунітету недостатньо, в даному дослідженні з метою об'єднання про- та

протизапальної ланки патогенезу ми вирішили визначити рівень мРНК генів вродженого імунітету транскриптів плаценти та плодових оболонок при передчасних пологах, ініційованих ПРПО. Особливості транскрипційної активності генів TLR2 та TLR4 на місцевому рівні представлені на рисунках 1–4.

За результатами нашого дослідження, у тканині плаценти та плодових оболонок жінок із ПРПО та передчасними пологами в 26–34 тижні гестації відмічається виражене підвищення інтенсивності експресії TLR2 та TLR4. Діапазон всіх отриманих значень відносної нормалізованої експресії мРНК гена TLR2 у плаценті становив 0,79–163,44 (медіана – 31,06), в плодових оболонках – 1,1–126,06 (медіана – 10,22). В одному зразку тканини плодових оболонок (3,70 %) реєструвалися значення, пограничні з даними контрольної групи (< 1–1,15). Коливання діапазонів значень нижчих від медіани (0,79–23,86), які відображали помірно виражене зростання порівняно з групою в цілому, спостерігалися у 19 зразках тканини плаценти, що становило 70,37 % спостережень. Значення рівня експресії вищі від медіани (35,06–163,44), які демонстрували найбільші відхилення від контролю, спостерігалися у 29,63 % усіх досліджуваних зразків тканини плаценти. У тканині плодових оболонок найбільші відхилення від контролю були виявлені в 11,11 % зразків (експресія вище медіани 27,46–126,06). Таким чином, збільшення відносної нормалізованої експресії (окрім пограничних значень) TLR2 виявлені у 96,3 % випадків усієї вибірки, з переважанням значних відхилень ($p < 0,001$).

При аналізі експресії гена TLR2 залежно від терміну маніфестації ПРПО встановлено, що її мінімальні значення 3,27 (2,32–5,49) спостерігались у плодових

TLR2 mRNA expression fetal membranes

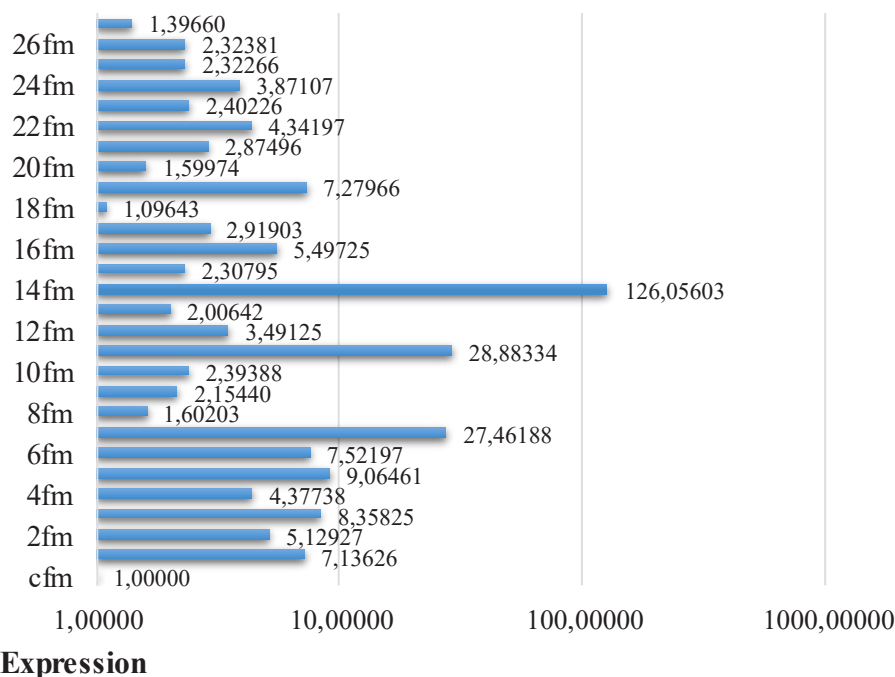


Рис. 1. Відносна нормалізована експресія mRNA TLR2 у плодових оболонках у вагітних із ПРПО при недоношеній вагітності (fold-change, нормалізація за методом $\Delta\Delta Ct$ із референс-геном GAPDH).

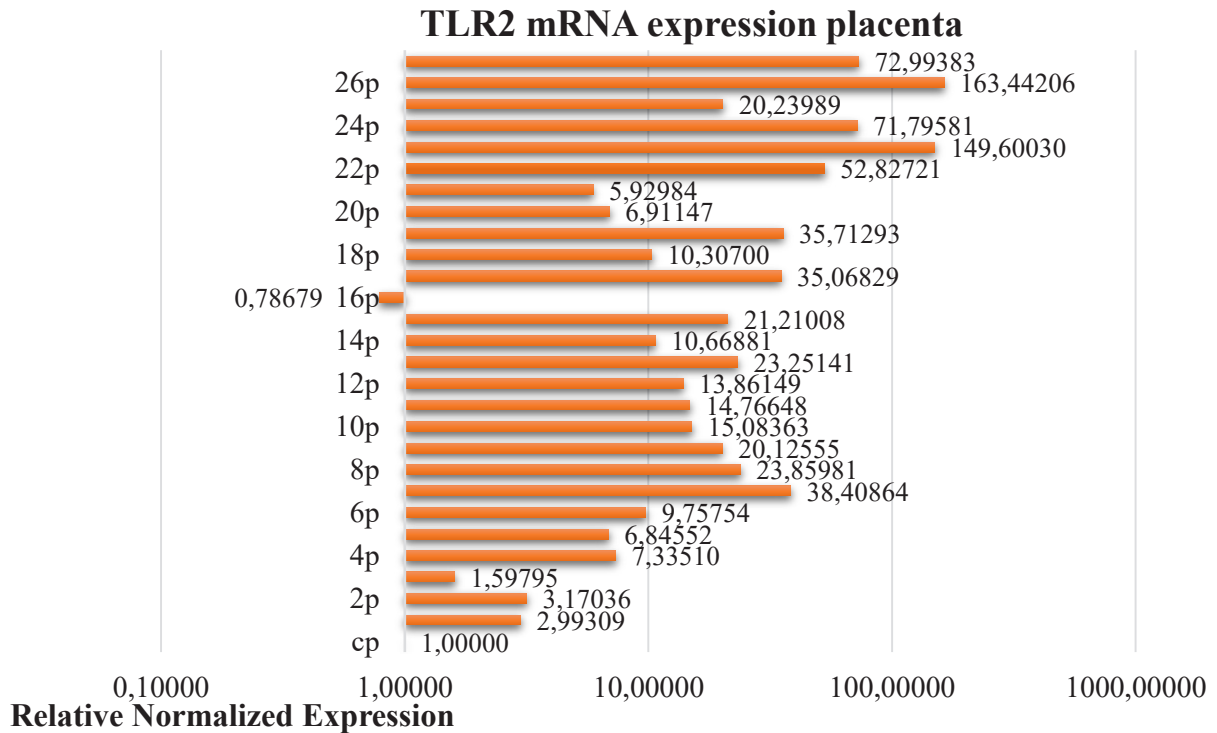


Рис. 2. Відносна нормалізована експресія mRNA TLR2 у плаценті у вагітних із ПРПО при недоношеній вагітності (fold-change, нормалізація за методом $\Delta\Delta Ct$ із референс-геном GAPDH).

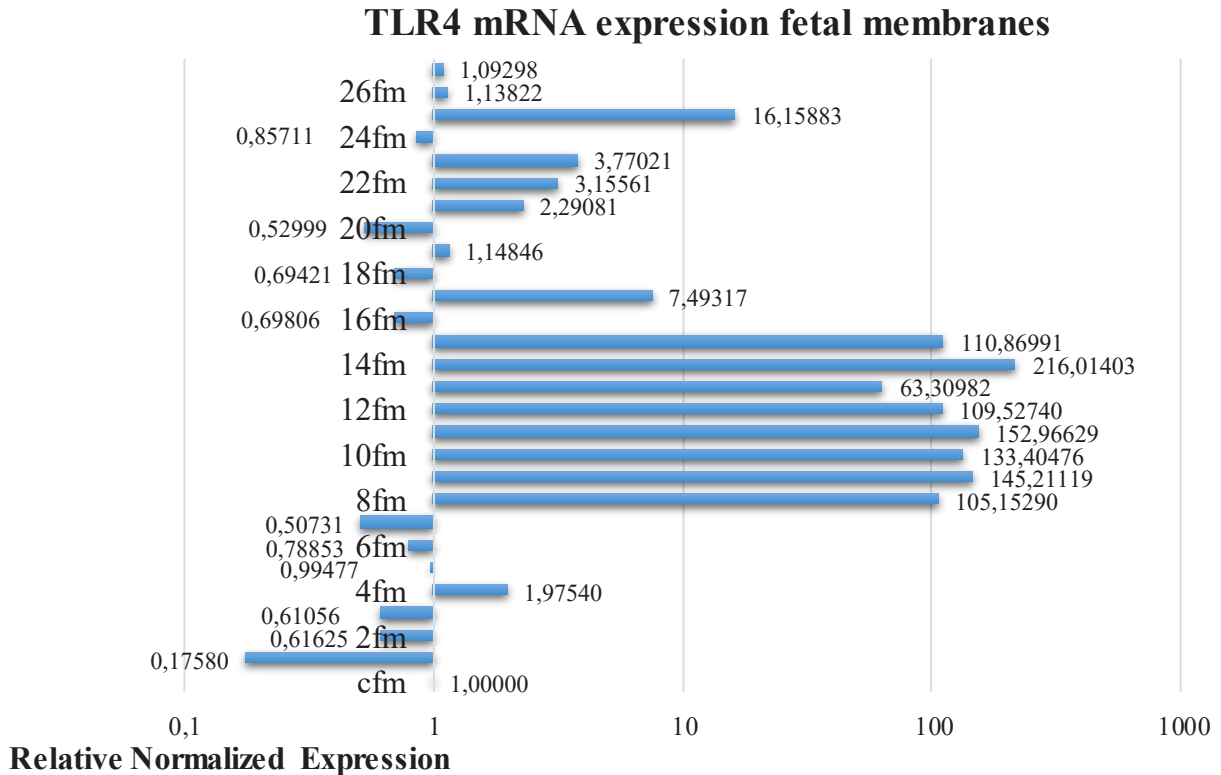


Рис. 3. Відносна нормалізована експресія mRNA TLR4 у плодових оболонках у вагітних із ПРПО при недоношеній вагітності (fold-change, нормалізація за методом $\Delta\Delta Ct$ із референс-геном GAPDH).

TLR4 mRNA expression placenta

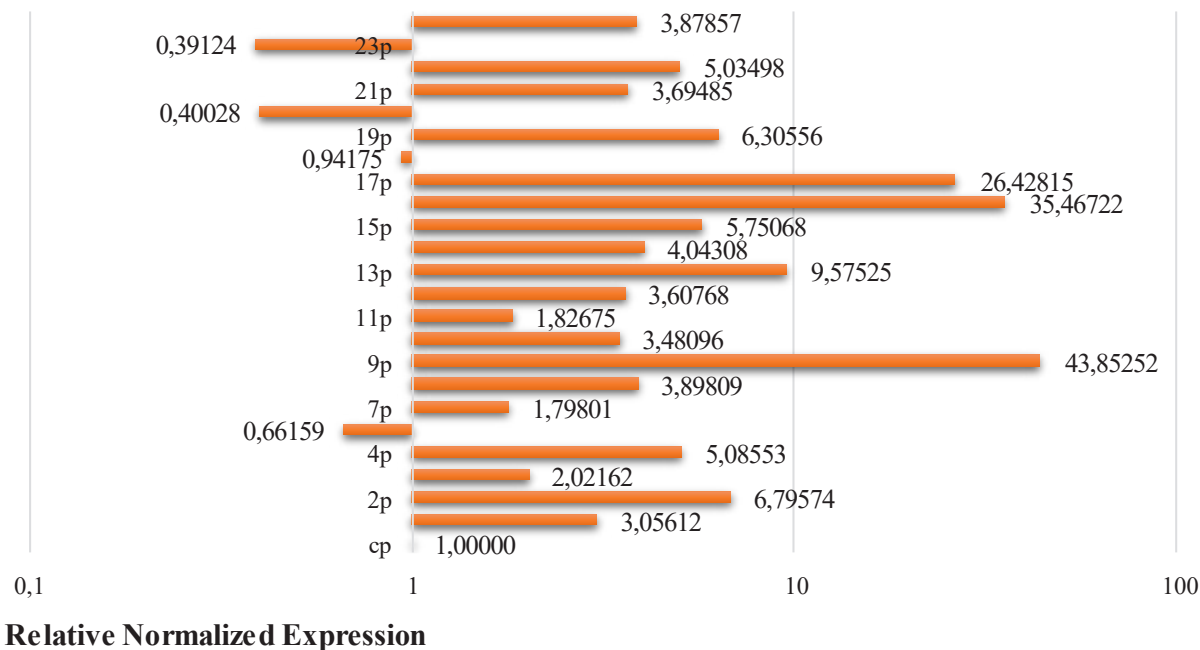


Рис. 4. Відносна нормалізована експресія mRNA TLR4 у плаценті у вагітних із ПРПО при недоношеній вагітності (fold-change, нормалізація за методом $\Delta\Delta Ct$ із референс-геном GAPDH).

оболонках в терміні гестації 26–30 тижнів, тимчасом як максимальне значення – 46,31 (0,79–163,44) в плацентарній тканині також у 26–30 тижнів (табл. 1). У плодових оболонках ми визначили в 15,61 раза вищу порівняно з групою контролю експресію м-РНК TLR2 в 33–34 тижні вагітності та в 5,99 раза в 31–32 тижні відповідно. Така широка амплітуда коливань свідчить про те, що у вагітних з ПРПО при недоношеній вагітності рівень запальних процесів у тканині варіює в широких межах. Але варто відзначити, що незалежно від терміну виникнення ПРПО при недоношеній вагітності середній рівень мРНК TLR2 був вищим у плаценті, а експресія TLR4, навпаки, була вірогідно вищою в плодових оболонках ($p < 0,05$).

Розмах всіх отриманих значень відносної нормалізованої експресії мРНК гена TLR4 був нижчий, ніж TLR2, у плаценті й становив 0,39–43,85 (медіана – 7,74) та вищий у плодових оболонках – 0,18–216,01 (медіана – 40,04). У чотирьох зразках тканини плаценти та тринадцяти зразках плодових оболонок (33,33 %) реєструвалися значення, пограничні з даними контрольної групи (< 1 –1,15). Коливання діапазонів значень вищих від медіани, які відображали дуже виражене зростання порівняно з групою в цілому, спостерігалися у 8 зразках плодових оболонок, що становило 29,63 % спостережень. У тканині плаценти найбільші відхилення від контролю були виявлені у 16,67 % зразків (експресія вище медіани 9,58–43,85).

Таблиця 1. Транскрипційний профіль генів вродженого імунітету в клітинах плаценти та плодових оболонках залежно від терміну виникнення передчасного розриву плодових оболонок (Mean (L-H))

Локалізація	26–34 тижні n=27	26–30 тижнів n=4	31–32 тижні n=10	33–34 тижні n=13
TLR2, плацента	31,06 (0,79–163,44)	46,31 (0,79–163,44)	37,74 (6,91–149,60)	21,22 (1,59–52,83)
TLR2, плодові оболонки	10,22 (1,1–126,06)*	3,27 (2,32–5,49)*	5,99 (1,1–28,88)*	15,61 (1,39–126,06)*
TLR4, плацента	7,74 (0,39–43,85)	11,09 (1,82–26,43)	3,08 (0,40–6,30)	10,00 (0,39–43,85)
TLR4, плодові оболонки	40,04 (0,18–216,01)*	34,38 (0,69–133,4)*	24,77 (0,53–152,97)*	53,53 (0,18–216,01)*

Примітка. * – статистично значущі відмінності $p < 0,05$ (Mann-Whitney U test) порівняно з рівнем експресії досліджуваного TLR у плаценті.

Механізми протизапальної медіації через активацію TLR2 та TLR4 можуть бути причиною розвитку ПРПО в 26–34 тижні гестації та розглядаються як можливі індуктори прогресування захворювання. При аналізі експресії гена TLR4 нами були визначені певні особливості у вигляді суттєвого зростання показника в плодових оболонках порівняно з плацентарною тканиною. В 33–34 тижні виникнення ПРПО рівень експресії TLR4 у плодових оболонках був в 53,53 раза більший порівняно із практично здоровими жінками з фізіологічним перебігом вагітності та пологів, в 31–32 тижні – в 24,77 раза відповідно.

Тривалість безводного проміжку залежно від терміну маніфестації була вищою в підгрупі з ПРПО в 26–30 тижнів вагітності та склала, відповідно, 145,4 години (L 11 – Н 290 годин). Зі збільшенням терміну виникнення ПРПО при недоношеній вагітності зменшувалася тривалість безводного проміжку, так, у підгрупі з ПРПО в 31–32 тижні вона склала 82,1 години (L 14 – Н 259 годин) та в підгрупі з ПРПО в 33–34 тижні – 75,29 години (L 9 – Н 213 годин) відповідно.

Загальновідомо, що ендогенна інтоксикація (EI) є одним із провідних факторів порушення гомеостатичного балансу в організмі внаслідок активації катаболічних процесів і зниження процесів природної детоксикації. Оскільки кров є «дзеркалом» гомеостазу, вищевказані розлади можуть бути оцінені за вмістом середніх молекулярних пептидів, як гуморальна складова; за концентрацією циркулюючих імунних комплексів, як імунна складова; і як клітинна складова EI зі зміни кількості лейкоцитів і їх співвідношення в периферичній крові. З опублікованих

раніше досліджень видно, що в даних діагностичних цілях можуть бути використані так звані лейкоцитарні індекси (ЛІ). Дані інтегральні показники лейкограми дозволяють оцінити тяжкість запального процесу, механізми і ступінь компенсації резистентності організму, в тому числі при передчасних пологах, ініційованих ПРПО. Враховуючи, що методи ПЛР-ЗТ, на жаль, не впроваджені на сьогодні широко в клінічну практику, задля апробації отриманих даних про напруженість вродженого імунітету за допомогою рутинного аналізу периферичної крові на гематологічному аналізаторі були визначені та розраховані індекси EI в динаміці у жінок із передчасними пологами на тлі ПРПО та їх новонароджених (таблиці 2 та 3).

Лейкоцити виконують роль клітинного імунітету, і їх співвідношення може цілком об'єктивно характеризувати основні етапи розвитку EI при передчасних пологах на тлі ПРПО. Як видно з таблиці 2, загальна кількість лейкоцитів у вагітних при маніфестації ПРПО в терміні недоношеної вагітності була вірогідно вище норми і склала $14,53 \pm 4,9$, а при виписці зі стаціонару на фоні застосування антибактеріальної терапії – $9,45 \pm 2,96$ відповідно. У новонароджених (табл. 3) спостерігалася подібна тенденція, що також набула статистичної значущості – рівень лейкоцитів при народженні був в 1,5 раза вищим за цей показник при виписці або переводі новонародженого.

Найбільш чутливими лейкоцитарними індексами оцінки ступеня розвитку ендогенної інтоксикації у вагітних з передчасними пологами, за даними дослідження, були NLR та ЛІІ Я. Я. Кальф-Каліфа, які достовірно перевищували інші показники у породіль при виписці, у новонароджених

Таблиця 2. Гематологічні показники рівня EI в жінок із ПРПО при недоношеній вагітності (M±m)

Показник/індекс, ум. од.	При госпіталізації	При виписці	Норма
WBC, $10^9/л$	$14,53 \pm 4,9$ **	$9,45 \pm 2,96$	3,5–10,0
ANC, кл/мм ³	$11976,92 \pm 4308,25$ **	$7270,83 \pm 2405,7$	1200–8000
ALC, кл/мм ³	$2057,69 \pm 553,65$ *	$2258,33 \pm 488,05$	500–5000
NLR	$6,12 \pm 2,57$ **	$3,25 \pm 1,28$	0,78–3,53
ЛІІ Я. Я. Кальф-Каліфа	$3,29 \pm 3,07$ **	$1,99 \pm 1,41$	≤1
ЛІІ В. К. Островського	$3,83 \pm 2,6$ #	$2,85 \pm 1,22$	1,0–1,6
ІЗН	$0,21 \pm 0,09$	$0,17 \pm 0,05$	<0,3

Примітка. WBC (white blood cells) – загальна кількість лейкоцитів; ANC (absolute neutrophil count) – абсолютна кількість гранулоцитів; ALC (absolute lymphocyte count) – абсолютна кількість лімфоцитів; NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) – індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів; ЛІІ (лейкоцитарний індекс інтоксикації) Я. Я. Кальф-Каліфа = $(4\text{мієл}+3\text{ю}+2\text{п}+\text{с}) / (\text{пл}+1) / (\text{мон}+\text{лімф})$ (еоз+1); ЛІІ (лейкоцитарний індекс інтоксикації) В. К. Островського = $(\text{мієл}+\text{пл}+\text{юн}+\text{п}+\text{ся}) / (\text{лімф}+\text{мон}+\text{еоз}+\text{баз})$; ІЗН (індекс зсуву нейтрофілів) = $(\text{мон}+\text{юн}+\text{п}+\text{ся})$. * – статистично значущі відмінності $p < 0,05$ порівняно з рівнем ендогенної інтоксикації при виписці; # – статистично значущі відмінності $p < 0,05$ порівняно з нормою.

Таблиця 3. Гематологічні показники рівня EI у новонароджених від породіль із ПРПО при недоношеній вагітності (M±m)

Індекс, ум. од.	1 доба життя	При виписці/переводі	Норма
WBC	$15,51 \pm 11,11$ **	$10,93 \pm 3,71$	3,5–10,0
NLR	$2,47 \pm 1,15$	$1,32 \pm 0,86$	0,78–3,53
ЛІІ Я. Я. Кальф-Каліфа	$1,94 \pm 1,48$ *	$0,43 \pm 0,42$	≤1
ЛІІ В. К. Островського	$2,24 \pm 0,76$	$1,03 \pm 0,58$	1,0–1,6
ІЗН	$0,72 \pm 0,52$ **	$0,17 \pm 0,13$	<0,3

Примітка. * – статистично значущі відмінності $p < 0,05$ порівняно з рівнем ендогенної інтоксикації при виписці; # – статистично значущі відмінності $p < 0,05$ порівняно з нормою.

– ЛІІ Кальф-Каліфа та ІЗН. За даними I. Jung, H. Y. Cho [1, 4], основними предиктивними маркерами хоріоамніоніту у вагітних із ПРПО при передчасних пологах до 36 тижнів є WBC, NLR, CRP (C-reactive protein) та DNI (delta neutrophil index). Визначення дельта-нейтрофільного індексу, на жаль, обмежено можливостями гематологічного аналізатора, який був використаний у даному дослідженні. При оцінці NLR у вагітних було відмічено тенденцію, що набула статистичної значущості, так, NLR при госпіталізації перевищував норму майже в 2 рази та склав, відповідно, $6,12 \pm 2,57$, при виписці після розродження, на тлі застосування антибактеріальної терапії – $3,25 \pm 1,28$. У новонароджених даний показник виявився неінформативним та був у референтних межах норми при народженні та при виписці – $2,47 \pm 1,15$ і $1,32 \pm 0,86$ відповідно.

Серед досліджуваних показників рівня ЕІ слід відзначити ЛІІ Кальф-Каліфа, який був інформативним та показовим як для вагітних, породіль, так і для новонароджених. Так, у вагітних при виникненні ПРПО в терміні гестації 26–34 тижні даний показник перевищував норму в 3 рази, вказував на бактеріальний компонент запалення та склав $3,29 \pm 3,07$, після розродження – $1,99 \pm 1,41$. У новонароджених на фоні застосування комплексної антибактеріальної терапії спостерігалася позитивна динаміка зниження ЛІІ Кальф-Каліфа – з $1,94 \pm 1,48$ при народженні до $0,43 \pm 0,42$ при виписці.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The Delta Neutrophil Index as a predictive marker of histological chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes: A retrospective study / H. Y. Cho, I. Jung, J. Y. Kwon [et al.] // *Plos One*. – 2017. DOI:10.1371/journal.pone.0173382.
2. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome / M. Tchirikov, N. Schlabritz-Loutsevitch, J. Maher [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2018. – Vol. 46 (5). – P. 465–488.
3. Intraamniotic inflammation in women with preterm prelabour rupture of membranes / I. Musilova, R. Kutová, L. Pliskova [et al.] // *Plos One*. – 2015. – Vol. 10 (7). – P. e0133929.
4. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? / P. Forget, C. Khalifa, J.-P. Defour [et al.] // *BMC Research Notes*. – 2017. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.
5. Onset of human preterm and term birth is related to unique inflammatory transcriptome profiles at the maternal fetal interface / R. Bukowski, Y. Sadovsky, H. Goodarzi [et al.] // *Peer J*. – 2017. – Vol. 5. – P. e3685. doi: 10.7717/peerj.3685.
6. Lashkari B. S. Toll-like receptor 2 and 4 expression in the pregnant and non-pregnant human uterine cervix /

REFERENCES

1. Cho, H.Y., Jung, I., Kwon, J.Y., Kim, S.J., Park, Y.W., & Kim, Y.H. (2017). The Delta Neutrophil Index as a predictive marker of histological chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes: A retrospective study. *Plos One*, DOI:10.1371/journal.pone.0173382.
2. Tchirikov, M.N., Schlabritz-Loutsevitch, J., Maher, J., Buchmann, Y., Naberezhnev, A., Winarno S., & Seliger, G. (2017).

ВИСНОВКИ. 1. У тканині плаценти та плодових оболонках жінок із ПРПО та передчасними пологами в 26–34 тижні гестації відмічається виражене підвищення експресії TLR2 та TLR4. Збільшення транскрипційної активності компонентів вродженого імунітету є фактором реалізації внутрішньоматкового та інтраамніального інфікування та є імунологічною складовою розвитку невиношування, асоційованого з ПРПО.

2. Основними маркерами ступеня активності запального процесу та вираженості ендогенної інтоксикації при передчасних пологах на тлі ПРПО у вагітних виступають – загальна кількість лейкоцитів, ЛІІ Кальф-Каліфа та NLR. Комплексна оцінка інтегральних показників рівня інтоксикації дозволяє прогнозувати виникнення ПРПО при недоношеній вагітності у вагітних з груп ризику даного ускладнення, вчасно впровадити превентивні заходи, оптимізувати подальше лікування та оцінити його ефективність.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. У майбутньому ми плануємо визначити експресії адаптивних компонентів імунітету, зокрема кількості матричної РНК диференційних регуляторів Th1, Th17, Treg у плацентарній тканині та плодових оболонках, що покращить розуміння імунопатогенезу ПРПО та передчасних пологів, сприятиме формулюванню обсягу патогенетичних профілактичних заходів.

- B. S. Lashkari, S. Shahana, D. O. Anumba // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2015. – Vol. 107. – P. 43–51. doi: 10.1016/j.jri.2014.10.001.
7. The role of toll like receptors in pregnancy / E. Amirchaghmaghi, S. A. Taghavi, F. Shapouri [et al.] // *International Journal of Fertility and Sterility*. – 2013. – Vol. 7 (3). – P. 147–154.
8. Koga K. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders / K. Koga, G. Mor // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2011. – Vol. 63 (6). – P. 587–600.
9. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: Prediction of preterm labor and preterm premature rupture of membranes // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 144 (3). – P. 340–346. doi: 10.1002/ijgo.12744.
10. Romero R. Preterm labor: One syndrome, many causes / R. Romero, S. K. Dey, S. J. Fisher // *Science*. – 2014. – Vol. 345 (6198). – P. 760–765. doi:10.1126/science.1251816.
11. Любомирська К. С. Імуногенетичні чинники розвитку передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності в Запорізькій області / К. С. Любомирська // *Патологія*. – 2018. – № 3. – С. 309–318.

Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J. Perinat. Med.*, 46(5), 465-488.

3. Musilova, I., Kutová, R., Pliskova, L., Stepan, M., & Menon, R. (2015). Intraamniotic inflammation in women with preterm prelabour rupture of membranes. *Plos One*. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.

4. Forget, P., Khalifa, C., Defour, J.-P., Latinne, D., Van Pel, M.-C., & Kock, M.D. (2017). What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes*. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.
5. Bukowski, R., Sadovsky, Y., Goodarzi, H., Zhang, H., & Biggio, J.R. (2017). Onset of human preterm and term birth is related to unique inflammatory transcriptome profiles at the maternal fetal interface. *Peer J.*, 5, e3685. doi: 10.7717/peerj.3685.
6. Lashkari, B.S., Shahana S., & Anumba, D.O. (2015). Toll-like receptor 2 and 4 expression in the pregnant and non-pregnant human uterine cervix. *Journal of Reproductive Immunology*, 107, 43-51. doi: 10.1016/j.jri.2014.10.001.
7. Amirchaghmaghi, E., Taghavi, S.A., Shapouri, F., Saeidi, S., Rezaei, A., & Aflatoonian, R. (2013). The role of toll like receptors in pregnancy. *International Journal of Fertility and Sterility*, 7 (3), 147-154.
8. Koga, K., & Mor, G. (2011). Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders. *American Journal of Reproductive Immunology*, 63 (6), 587-600.
9. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. (2019). Good clinical practice advice: Prediction of preterm labor and preterm premature rupture of membranes. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 144 (3), 340-346. doi: 10.1002/ijgo.12744.
10. Romero, R., Dey, S.K., & Fisher, S.J. (2014). Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science*, 345 (6198), 760-765. doi:10.1126/science.1251816.
11. Liubomyrska, K.S. (2018). Immunohenetychni chynnyky rozvytku peredchasnoho rozryvu plodovoykh obolonok pry nedonoshenii vahitnosti v Zaporizkii oblasti [Immunogenic factors of development of premature rupture of membranes in preterm pregnancies in Zaporizhzhia region]. *Patolohiia – Pathology*, 3, s.309-318 [in Ukrainian].

Отримано 07.03.19

©Л. Б. Маркін, О. І. Попович

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

УДОСКОНАЛЕННЯ ДОПОМОГИ ПРИ ПРОЛОНГОВАНІЙ ЛАТЕНТНІЙ ФАЗІ ПЕРШОГО ПЕРІОДУ ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТОНІЄЮ

Мета дослідження – удосконалення допомоги при пролонгованій латентній фазі першого періоду пологів у роділь із первинною артеріальною гіпотонією (ПАГ) для забезпечення зниження перинатальної патології.

Матеріали та методи. Для реалізації завдань дослідження сформовані такі клінічні групи вагітних: I – 50 роділь із ПАГ, яким проводили корекцію гемодинамічних розладів у латентній фазі першого періоду пологів; II – 48 роділь із ПАГ у латентній фазі першого періоду пологів; III – 30 роділь без ПАГ із фізіологічним перебігом пологів у терміні 39–41 тиж. Всі вагітні народжували вперше. Доплерометричне дослідження включало оцінку кровотоку в маткових (МА) та спіральних артеріях (СА). При ультразвуковому дослідженні за допомогою М-методу здійснювали оцінку дихальних рухів плода у позовжньому та поперечному розрізі.

Результати дослідження та їх обговорення. В обох групах спостереження роділь із ПАГ мала місце пролонгована латентна фаза першого періоду пологів. У II групі спостереження без проведення гемодинамічної корекції тривалість латентної фази склала $14,5 \pm 2,5$ (8,0–18,5) год. Показники судинної резистентності в МА і СА перевищували нормативні на 21–35 %. При оцінці дихальних рухів плода прояви патологічної біофізичної активності мали місце у 16,7 % випадків. Враховуючи те, що посилення роботи парасимпатичної нервової системи є однією з патогенетичних ланок виникнення гестаційних ускладнень як при вагітності, так і в пологах у жінок із ПАГ, із метою корекції гемодинамічних розладів був застосований селективний блокатор м-холінорецепторів Бускопан. Застосування Бускопану сприяло зниженню показників судинного опору в МА і СА в 1,3 та 1,2 раза відповідно; забезпечувало прискорення процесу розкриття шийки в пологах в 1,2 раза та вкорочення тривалості латентної фази до $10,2 \pm 1,3$ (5,5–13,5) год. Прояви патологічної біофізичної активності плода мали місце лише у 6,0 % випадків.

Висновок. Корекція гемодинамічних розладів при пролонгованій латентній фазі першого періоду пологів у роділь із ПАГ забезпечує прогрес пологів у 94 % випадків, знижує частоту народження дітей у стані асфіксії у 2,8 раза та знижує частоту оперативного розродження у 2,7 раза.

Ключові слова: вагітність; первинна артеріальна гіпотонія; пролонгована латентна фаза першого періоду пологів.

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОМОЩИ ПРИ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ЛАТЕНТНОЙ ФАЗЕ ПЕРВОГО ПЕРИОДА РОДОВ У ЖЕНЩИН С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ

Цель исследования – усовершенствование помощи при пролонгированной латентной фазе первого периода родов у рожениц с первичной артериальной гипотонией (ПАГ) для обеспечения снижения перинатальной патологии.

Материалы и методы. Для реализации заданий исследования сформированы следующие клинические группы беременных: I – 50 рожениц с ПАГ, которым проводили коррекцию гемодинамических расстройств в латентной фазе первого периода родов; II – 48 рожениц с ПАГ в латентной фазе первого периода родов; III – 30 рожениц без ПАГ с физиологическим течением родов в сроке 39–41 нед. Все беременные рожали впервые. Доплерометрическое исследование включало оценку кровотока в маточных (МА) и спиралевидных артериях (СА). При ультразвуковом исследовании с помощью М-метода осуществляли оценку дыхательных движений плода в продольном и поперечном разрезе.

Результаты исследования и их обсуждение. В обеих группах наблюдения рожениц с ПАГ имела место пролонгированная латентная фаза первого периода родов. Во II группе наблюдения без проведения гемодинамической коррекции продолжительность латентной фазы составила $14,5 \pm 2,5$ (8,0–18,5) ч. Показатели сосудистой резистентности в МА и СА превышали нормативные на 21–35 %. При оценке дыхательных движений плода проявления патологической биофизической активности наблюдались в 16,7 % случаев. Учитывая то, что усиление работы парасимпатической нервной системы является одним из патогенетических звеньев возникновения гестационных осложнений как при беременности, так и в родах у женщин с ПАГ, с целью коррекции гемодинамических расстройств был использован селективный блокатор м-холинорецепторов Бускопан. Применение Бускопана способствовало снижению показателей сосудистого сопротивления в МА и СА в 1,3 и 1,2 раза соответственно; обеспечивало ускорение процесса раскрытия шейки в родах в 1,2 раза и укорочение длительности латентной фазы до $10,2 \pm 1,3$ (5,5–13,5) ч. Проявления патологической биофизической активности плода имели место только у 6,0 % случаев.

Вывод. Коррекция гемодинамических расстройств при пролонгированной латентной фазе первого периода родов у рожениц с ПАГ обеспечивает прогресс родов в 94 % случаев, снижает частоту рождения детей в состоянии асфиксии в 2,8 раза и снижает частоту оперативного родоразрешения в 2,7 раза.

Ключевые слова: беременность; первичная артериальная гипотония; пролонгированная латентная фаза первого периода родов.

IMPROVEMENT OF ASSISTANCE IN THE PROLONGED LATENT PHASE OF THE FIRST PERIOD OF LABOR IN WOMEN WITH PRIMARY ARTERIAL HYPOTHONY

The aim of the study – to improve the assistance in the prolonged latent phase of the first period of labor in the obstetric patients with primary arterial hypotension to provide the reduction of perinatal pathology.

Materials and Methods. For realization of research tasks the following clinical groups of pregnant women were formed: I – 50 parturients with primary arterial hypotension, who underwent correction of hemodynamic disorders in the latent phase of the first period of childbirth; II – 48 parturients with primary arterial hypotension in the latent phase of the first period of labor; III – 30 parturients with primary arterial hypotension with physiological course of deliveries in the term 39–41 weeks. All pregnant women gave birth for the first time. Dopplerometric examination included evaluation of blood flow in the uterus (UA) and the spiral arteries (SA). In an ultrasound study, the M-method evaluated the respiratory motion of the fetus in a longitudinal and transverse section.

Results and Discussion. In both groups of surveillance of the parturients with primary arterial hypotension there was a prolonged latent phase of the first period of labor. In the 2nd group of observation without conducting hemodynamic correction, the duration of the latent phase was (14.5 ± 2.5) (8.0–18.5) hours. Indicators of vascular resistance in UA and SA exceeded the normative by 21–35 %. In assessing the respiratory movements of the fetus, the manifestations of pathological biophysical activity occurred in 16.7 % of cases. Given that the enhancement of the parasympathetic nervous system is one of the pathogenetic links of gestational complications both during pregnancy and in pregnant women, a selective blocker of m-cholinoreceptors Buskopan was used to correct hemodynamic disorders. The use of Buscopan contributed to a decrease in vascular resistance in UA and SA in 1.3 and 1.2 times respectively; provided acceleration of the process of opening the cervix in childbirth by 1.2 times and shortening the duration of the latent phase to (10.2 ± 1.3) (5.5–13.5) hours. Manifestations of pathological biophysical activity of the fetus occurred only in 6.0 % of cases.

Conclusion. Correction of hemodynamic disorders in the prolonged latent phase of the first period of childbirth in the parturient with primary arterial hypotension ensures the progress of labor in 94 % of cases, reduces the incidence of children in the state of asphyxiation by 2.8 times and reduces the incidence of operative delivery in 2.7 times.

Key words: pregnancy; primary arterial hypotension; prolonged latent phase of the first period of labor.

ВСТУП. Існує декілька теорій, які пояснюють виникнення первинної артеріальної гіпотензії (ПАГ). Одна з них – вегетативна – вказує на те, що артеріальна гіпотензія розвивається через переважаючий парасимпатичний вплив на регуляцію діяльності серцево-судинної системи. Ацетилхолін, медіатор парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, розглядають як фактор, який сприяє зниженню артеріального тиску (АТ) [1–3]. Посилення роботи парасимпатичної нервової системи є однією з патогенетичних ланок виникнення гестаційних ускладнень як при вагітності, так і в пологах у жінок із ПАГ [4].

Як відомо, тіло матки має переважно симпатичну, а перешийок і шийка матки – парасимпатичну іннервацію. Координовані переходи характеризуються синхронним скороченням поздовжньо розташованих м'язів дна і тіла з одночасним розслабленням пучків міометрія, орієнтованих у поперечному напрямку. Такі пучки переважають у перешийку (нижній сегмент) і ділянці внутрішнього вічка. Від фізіологічної рівноваги симпатичної і парасимпатичної нервової системи залежить координація скорочень матки в пологах [5]. У роділь із ПАГ, у яких переважають парасимпатичні прояви, часто розвиваються сегментарний спазм і тонічне напруження нижнього сегмента. Спазм викликає зниження кровотоку та кровопостачання нижнього сегмента матки, що на фоні зниженої матково-плацентарної перфузії у роділь із зниженим АТ посилює негативний вплив на скоротливу активність матки під час пологів. Останнє реалізується, в першу чергу, пролонгацією латентної фази першого періоду пологів (ПДФПП).

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – удосконалення допомоги при ПДФПП у роділь із ПАГ для забезпечення зниження перинатальної патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Для реалізації завдань дослідження сформовані такі клінічні групи вагітних: I – 50 роділь із ПАГ, яким проводили корекцію гемодинамічних розладів у латентній фазі першого періоду пологів; II – 48 роділь із ПАГ у латентній фазі першого періоду пологів; III – 30 роділь без ПАГ із фізіологічним перебігом пологів у терміні 39–41 тиж. Всі вагітні народжували вперше.

Оцінку «зрілості» шийки матки визначали за шкалою Bishop (1964) у модифікації Е. А. Чернухи (1999). Із вико-

ристанням ультразвукової діагностичної системи SLE-101 РС визначали швидкість розкриття шийки матки (см/год). Дослідження матково-плацентарного кровоплину проводили за допомогою ультразвукової системи «SA-8000 EX» (Medison, Південна Корея) в акушерських програмах конвексним датчиком (3,5 МГц). Доплерометричне дослідження включало оцінку кровотоку в маткових (МА) та спіральних артеріях (СА). Для якісного аналізу стану кровоплину обчислювали систоло-діастолічне відношення (С/Д); індекс резистентності (ІР); пульсаційний індекс (ПІ). При аналізі результатів доплерометрії враховували рекомендації Л. Б. Маркіна, К. Л. Шатилович [6].

При ультразвуковому дослідженні за допомогою М-методу здійснювали оцінку дихальних рухів плода (ДРП) у поздовжньому та поперечному розрізі. Розрізняли поодинокі нерегулярні та регулярні, епізодичного характеру, ДРП типу вдих-видих (звичайні), подвійні, потрійні, миготливі (з короткочасним поверненням до вдиху на фазі видиху), пролонговані (із затримкою видиху), гикавкоподібні («gasps»), що відрізнялися вираженою амплітудою рухів діафрагми та переважанням вдиху над видихом.

Статистичне оброблення результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері з використанням сучасних методів варіаційної статистики [7] за допомогою стандартних програм статистичного аналізу Microsoft Excel 7.0, Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

За наявності «зрілої» шийки матки (>6 балів за шкалою Бішопа) спонтанна пологова діяльність у 88 % роділь із ПАГ розпочалася до 41-го тижня вагітності, у 12 % вагітних за наявності «дозріваючої» шийки матки спонтанна пологова діяльність виникла після 41-го тижня вагітності. В обох групах спостереження роділь із ПАГ мала місце ПДФПП за наявності регулярних переходів достатньої тривалості та зниженої амплітуди, частоти і, відповідно, зниженої маткової активності.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ (2018) щодо догляду в інтранатальний період для формування позитивного досвіду пологів [11], тривалість латентної фази першого періоду пологів не є догмою і коливається в широких межах,

проте її тривалість звичайно не повинна перевищувати 12 год при перших та 10 годин при повторних пологах.

Середня тривалість латентної фази пологів у II групі спостереження склала $14,5 \pm 2,5$ (8,0–18,5) год. При цьому частота перейм складала $1,6 \pm 0,2$ за 10 хв; тривалість – $(22,5 \pm 1,2)$ с; амплітуда – $(25,1 \pm 2,5)$ мм; інтервал між переймами дорівнював $(303,9 \pm 9,1)$ с; відношення часу скорочення до часу розслаблення – $0,07 \pm 0,01$. Швидкість розкриття шийки матки складала $(0,23 \pm 0,02)$ см/год, що достовірно нижче, ніж у роділь із фізіологічним перебігом пологів у латентній фазі – $(0,36 \pm 0,03)$ см/год. Відмічалися тривале стояння передлеглої частини плода у площині входу та сповільнене її просування при наявності відповідності розмірам таза. Більшість роділь скаржилась на виражену болючість перейм із початку виникнення пологової діяльності – «з першої перейми», ймовірно, внаслідок сегментарного спазму і тонічного напруження нижнього сегмента матки. Враховуючи, що спазм викликає зниження кровотоку та кровопостачання, ми вирішили оцінити кровоплин у МА та СА у латентній фазі першого періоду пологів (ЛФПП) у роділь із ПАГ.

Як відомо, при фізіологічному перебігу гестаційного процесу в III триместрі вагітності в басейні МА спостерігається низькорезистентний кровоплин [8]. Криві швидкостей кровоплину в МА характеризуються низькою пульсацією і високим діастолічним компонентом. Показники судинної резистентності в МА складають, відповідно: С/Д – $1,88 \pm 0,05$; $1,82 \pm 0,04$; ІР – $0,38 \pm 0,03$; $0,33 \pm 0,04$; ПІ – $0,60 \pm 0,03$; $0,57 \pm 0,02$; в СА: С/Д – $1,69 \pm 0,06$; ПІ – $0,52 \pm 0,03$; ІР – $0,30 \pm 0,02$. У II групі спостереження показники судинної резистентності в МА і СА перевищували нормативні на 21–35 %. МА: С/Д – $2,38 \pm 0,08$; $2,27 \pm 0,06$; ПІ – $0,98 \pm 0,06$; $0,88 \pm 0,07$; ІР – $0,43 \pm 0,05$; $0,41 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). СА: С/Д – $2,09 \pm 0,08$; ПІ – $0,69 \pm 0,04$; ІР – $0,40 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). Криві швидкостей кровоплину в МА і СА характеризувалися низьким діастолічним компонентом.

При оцінці ДРП прояви патологічної біофізичної активності мали місце у 8 випадках. Так, у 6 роділь при рідкій консистенції навколоплодових вод спостерігалися регулярні ДРП типу вдих – видих і поодинокі ДРП із затримкою видиху. У 2 випадках при в'язкій консистенції амніотичної рідини на фоні регулярних пролонгованих ДРП були зареєстровані ДРП, які відрізнялися вираженою амплітудою рухів діафрагми та переважання вдиху над видихом (типу «gasps»). ДРП типу «gasps» супроводжуються різким зниженням інтратрахеального тиску, зміною напрямку течії легеневої рідини на зворотний (в легені плода), широким розкриттям голосової щілини. У результаті спостерігається інтенсивне надходження в трахеобронхіальне дерево навколоплодових вод, виникає ризик розвитку меконіальної аспірації [9, 10].

У зв'язку з відсутністю прогресу пологів, переходу латентної фази в активну, загрозою ушкодження плода $16,7$ % жінок II групи спостереження були розроджені шляхом кесаревого розтину. При цьому у 2 випадках мала місце тяжка аспісія, зумовлена меконіальною аспірацією. 6 дітей народилися у стані аспісії середнього ступеня тяжкості.

Зазначене вище обумовило доцільність здійснення заходів, спрямованих на корекцію гемодинамічних розладів при наданні допомоги роділлям із ПАГ у ЛФПП. З метою

покращення маткового кровоплину було застосовано Бускопан – селективний блокатор м-холінорецепторів; м-холінолітик, напівсинтетичне похідне гіосциаміну – алкалоїду, що міститься в беладоні, блекоті, дурмані, скополії; четвертинну амонієву сполуку. Головною характеристикою Бускопану є здатність викликати місцеву міорелаксацію за рахунок впливу на м-холінорецептори гладкої мускулатури, перешкоджаючи їх взаємодії з ацетилхоліном. Периферичні антихолінергічні ефекти зумовлюються гангліоблокуючою дією у судинній стінці. З урахуванням селективності Бускопану і його місцевої дії при ректальному застосуванні для покращення кровопостачання в матковому контурі роділлям I групи спостереження в ЛФПП препарат призначали по 1 свічці регулярно кожної години тричі.

Через 3 год після початку терапевтичних заходів кількість перейм складала $2,2 \pm 0,2$ за 10 хв; тривалість – $(26,5 \pm 2,0)$ с; амплітуда – $(29,1 \pm 1,5)$ мм; інтервал між переймами дорівнював $(256,9 \pm 8,1)$ с; відношення часу скорочення до часу розслаблення – $0,12 \pm 0,03$. Зростала, відповідно, і швидкість розкриття шийки матки – $(0,28 \pm 0,02)$ см/год. Середня тривалість латентної фази склала $10,2 \pm 1,3$ (5,5–13,5) год. Спостерігалось достовірно зниження показників судинного опору в МА і СА. Так, С/Д, ПІ, ІР в МА склали, відповідно, $1,92 \pm 0,08$; $1,82 \pm 0,06$; $0,72 \pm 0,06$; $0,66 \pm 0,07$; $0,33 \pm 0,05$; $0,31 \pm 0,05$ ($p < 0,05$), а в судинах плацентарного ложа матки – $1,79 \pm 0,08$; $0,56 \pm 0,04$; $0,30 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Прояви патологічної біофізичної активності плода мали місце у 3 випадках. При цьому були зареєстровані епізодичні ДРП типу вдих – видих і поодинокі ДРП із затримкою видиху.

Комплексна терапія ПЛФПП, що включала здійснення заходів, спрямованих на нормалізацію гемодинамічних процесів, забезпечила задовільний прогрес пологів у 94 % роділь I групи спостереження. У зв'язку з прогресуванням фетального дистресу 3 роділь були розроджені шляхом операції кесаревого розтину. Усі діти народилися в стані аспісії середнього ступеня тяжкості.

Таким чином, усунення спастичного впливу парасимпатичної нервової системи на нижній сегмент матки з початком маткової активності приводить до посилення ефективної скоротливої функції матки в пологах, ймовірно, не тільки за рахунок синхронності скорочення, але й за рахунок посилення інтенсивності кровоплину в міометрії.

ВИСНОВКИ. 1. У роділь із ПАГ у 37,8 % випадків спостерігається недостатність матково-плацентарного кровоплину.

2. Наявність низької діастолічної швидкості кровоплину та високих значень показників судинного опору в МА і СА (останні перевищують нормативні на 21–35 %) зумовлює пролонгування латентної фази пологів у роділь із ПАГ.

3. Корекція гемодинамічних розладів при ПЛФПП у роділь із ПАГ забезпечує прогрес пологів у 94 % випадків, знижує частоту народження дітей у стані аспісії у 2,8 раза та знижує частоту оперативного розродження у 2,7 раза.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Дослідити особливості перебігу активної фази I періоду пологів у роділь із ПАГ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Акушерство : национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1080 с.
2. Подольський Вл. В. Особливості стану вегетативного гомеостазу у жінок фертильного віку з змінами репродуктивного здоров'я / Вл. В. Подольський // Здоровье женщины. – 2015. – № 5 (101). – С. 145–149.
3. Кузьмина И. Ю. Беременность и артериальная гипотензия / И. Ю. Кузьмина // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 5–6 (33–34). – С. 56–60.
4. Запорожан В. М. Репродуктивне здоров'я жінок з соматоформними захворюваннями та порушеннями вегетативного гомеостазу / В. М. Запорожан, Вл. В. Подольський. – К., 2016. – 520 с.
5. Сидорова И. С. Физиология и патология родовой деятельности / И. С. Сидорова. – М. : Медицина, 2006. – 317 с.
6. Маркін Л. Б. Доплерометрія в акушерстві: гемодинамічні особливості функціональної системи мати-плацента-плід / Л. Б. Маркін, К. Л. Шатилевич // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1 (30). – С. 26–39.

REFERENCES

1. Savelyeva, G.M., Sukhikh, H.T., Serova, V.N., & Radzinskiy, V.E. (2015). *Akusherstvo: natsionalnoye rukovodstvo [Obstetrics: national leadership]*. Moscow: Media [in Russian].
2. Podolskiy, V.V. (2015). *Osoblyvosti stanu vehetatyvnoho homeostazu u zhynok fertylnoho viku z zminamy reprodoktyvnoho zdorovia [Features of the state of vegetative homeostasis in women of fertile age with changes in reproductive health]*. *Zdorovyie zhenshchiny – Woman's Health*, 5, 145-149 [in Ukrainian].
3. Kuzmina, I.Yu. (2010). *Beremennost i arterialnaya gipotenziya [Pregnancy and arterial hypotension]*. *Meditsynskiy aspekt zdorovya zhenshchiny – Medical Aspects of Women's Health*, 5-6 (33-34), 56-60 [in Russian].
4. Zaporozhan, V.M., & Podolskiy, V.V. (2016). *Reprodoktyvne zdorovia zhynok z somatoformnymy zakhvoriuvanniamy ta porushenniamy vehetatyvnoho homeostazu [Reproductive health of women with somatoform diseases and disorders of autonomic homeostasis]*. Kyiv [in Ukrainian].
5. Sidorova, I.S. (2000). *Fiziologiya i patologiya rodovoy deyatel'nosti [Physiology and pathology of labor activity]*. Moscow [in Russian].
6. Markin, L.B., & Shatylovych, K.L. (2007). *Doplerometriya v akusherstvi: hemodynamichni osoblyvosti funktsionalnoi systemy maty-platsenta-plid [Doppler in obstetrics: hemodynamic features functional system mother-placenta-fetus]*. *Reprodoktyvnoye zdorovyie zhenshchiny – Reproductive Health of Women*, 1 (30), 26-39 [in Ukrainian].
7. Mintser, O.P., Voronenko, Yu.V., & Vlasov, V.V. (2003). *Obroblennia klinichnykh i eksperymentalnykh danykh u*

7. Мінцер О. П. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині / О. П. Мінцер, Ю. В. Вороненко, В. В. Власов. – К. : Вища школа, 2003. – 350 с.
8. Маркін Л. Б. Доплерометричне дослідження матково-плацентарно-плодового кровоплину у вагітних з первинною артеріальною гіпотонією / Л. Б. Маркін, О. І. Попович, А. І. Попович // Актуальні питання педіатрії, акушерства і гінекології. – 2017. – № 1. – С. 100–104.
9. Маркін Л. Б. Особливості фетальної біофізичної активності при виникненні меконіальної аспірації у плода / Л. Б. Маркін, І. М. Копійчук // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 2. – С. 29–30.
10. Критическое состояние плода: диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, Е. В. Тимохина, М. А. Карданова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 176 с.
11. Рекомендации ВОЗ по уходу в интранатальный период для формирования положительного опыта родов: улучшение здоровья и благополучия матерей и новорожденных, 2018 [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>. WHO/RHR/18.12.

medytsyni [Treatment of clinical and experimental data in medicine]. Kyiv: Vyshcha shkola [in Ukrainian].

8. Markin, L.B., Popovych, O.I., & Popovych, A.I. (2017). *Doplerometrychnye doslidzhennia matkovo-platsentarno-plo dovoho krovoplynu u vahitnykh z pervynnoiu arterialnoiu hipotoniieiu [Doppler examination of uterine-placental-fetal hemodynamic in pregnant women with arterial hypotension]*. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii – Actual Issues of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 1, 100-104. doi: 10.11603/24116-4944.2017.1.7397 [in Ukrainian].
9. Markin, L.B., & Kopyichuk, I.M. (2006). *Osoblyvosti fetalnoi biofizychnoi aktyvnosti pry vynykenni mekonialnoi aspiratsii u ploda [Features of fetal biophysical activity in the occurrence of meconial aspiration in the fetus]*. *Visnyk naukovykh doslidzen – Bulletin of Scientific Research*, 2, 29-30 [in Ukrainian].
10. Strizhakov, A.N., Ihnatko, I.V., Timokhina, E.V., & Kardanova, M.A. (2018). *Kriticheskoye sostoyaniye ploda: diagnosticheskiye kriterii, akusherskaya taktika, perinatalnyye iskhody [Fetal condition: diagnostic criteria, obstetric tactics, perinatal outcomes]*. Moscow: GEOTAR-Media [in Russian].
11. (2018). *Rekomendatsii VOZ po ukhodu v intranatalnyy period dlya formirovaniya polozhitelnogo opyta rodov: uluchsheniye zdorovya i blagopoluchiya materey i novorozhdennykh [WHO recommendations for intrapartum care to form a positive birth experience: improving the health and well-being of mothers and newborns]*. Retrieved from: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>. WHO/RHR/18.12 [in Russian].

Отримано 12.02.19

©Л. Б. Маркін, Л. М. Яценко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ПЛАЦЕНТАРНА НЕДОСТАТНІСТЬ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ПЕРЕНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

Мета дослідження – дослідити особливості морфології судин материнської і фетальної частини плаценти та її структурних компонентів за умов перенесеної вагітності.

Матеріали та методи. Проведено динамічне спостереження за 15-ма вагітними з моменту їх госпіталізації до виписки після пологів. Жінки були розподілені на 2 групи: перша група – 10 жінок із перенесеною вагітністю $\geq 42^{+0}$ тижні; друга група – 5 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Критерії включення до дослідження: одноплідна вагітність, гестаційний вік > 280 днів, відсутність тяжкої екстрагенітальної патології, перенесена вагітність в анамнезі. Плаценту забирали після пологів, проводили макроскопічне та мікроскопічне дослідження. Гістологічний матеріал фіксували у 4 % нейтральному формаліні.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведені нами дослідження морфофункціональних особливостей плаценти при перенесеній вагітності показали деструктивні зміни материнської частини плаценти, зокрема набряк децидуальних клітин, їх апоптоз, інфільтрацію лімфоцитами, зміну морфології стінки судин, особливо ендотеліоцитів, локальне відшарування фібриноїду на поверхні ендометрія та одночасно зміну морфології ворсинок хоріона: відшарування синцитіотрофобласта, що свідчить про порушення компонентів гемоплацентарного бар'єра, формування еритроцитарно-лейкоцитарних агрегатів у гемокапілярах ворсинок, що змінює процеси мікроциркуляції та трансендотеліального транспорту як у материнській, так і плодової частині плаценти.

Висновок. Порушення мікроциркуляції та трансендотеліального транспорту у судинах мікроциркуляторного русла материнської і фетальної частини плаценти, що проявляється запустінням судин, їх дилатацією та зміною морфології ендотелію їх внутрішньої оболонки та деструктивними процесами гемоплацентарного бар'єра, є одним із факторів ризику перенесування вагітності, що негативно впливає на стан плода.

Ключові слова: перенесена вагітність; плацентарна недостатність; фактори ризику.

ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ФАКТОР РИСКА ПЕРЕНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Цель исследования – исследовать особенности морфологии сосудов материнской и фетальной части плаценты и ее структурных компонентов в условиях перенесенной беременности.

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 $\geq 42^{+0}$ недели; вторая группа – 5 женщин с физиологическим течением беременности. Критерии включения в исследование: одноплодная беременность, гестационный возраст > 280 дней, отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии, перенесенная беременность в анамнезе. Плаценту забирали после родов, проводили макроскопическое и микроскопическое исследование. Гистологический материал фиксировали в 4 % нейтральном формалине.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенные нами исследования морфофункциональных особенностей плаценты при перенесенной беременности показали деструктивные изменения материнской части плаценты, в частности отек децидуальных клеток, их апоптоз, инфильтрацию лимфоцитами, изменение морфологии стенки сосудов, особенно эндотелиоцитов, локальное отслоение фибриноида на поверхности эндометрия и одновременно изменение морфологии ворсинок хоріона: отслойку синцитиотрофобласта, что свидетельствует о нарушении компонентов гемоплацентарного барьера, формирование эритроцитарно-лейкоцитарных агрегатів в гемокапиллярах ворсинок, что меняет процессы микроциркуляции и трансендотеліального транспорта как в материнской, так и плодовой части плаценты.

Вывод. Нарушение микроциркуляции и трансендотеліального транспорта в сосудах микроциркуляторного русла материнской и фетальной части плаценты, что проявляется запустением сосудов, их дилатацией и изменением морфологии эндотелия их внутренней оболочки и деструктивными процессами гемоплацентарного барьера, является одним из факторов риска перенашивания беременности, что отрицательно сказывается на состоянии плода.

Ключевые слова: перенесенная беременность; плацентарная недостаточность; факторы риска.

PLACENTAL INSUFFICIENCY AS A RISK FACTOR FOR POST-TERM PREGNANCY

The aim of the study – to investigate the morphology of the vessels of maternal and fetal part of placenta and its structural components under conditions of post-term pregnancy.

Materials and Methods. A dynamic observation of 15 pregnant women was conducted since their hospitalization till their discharge after delivery. Women were divided into 2 groups: the first group – 10 women with a pregnancy $\geq 42^{+0}$ week; the second group – 5 women with a physiological course of pregnancy. Criteria for inclusion in the study: single-pregnancy, gestational age > 280 days, absence of severe extragenital pathology, post-term pregnancy in history. The placenta was taken after delivery, with further macroscopic and microscopic examination. The histological material was fixed in 4 % neutral formalin.

Results and Discussion. Our study of the morphofunctional features of the placenta during pregnancy showed destructive changes in the maternal part of the placenta, in particular, edema of the decidual cells, their apoptosis, lymphocyte infiltration, changes in the morphology of the vessel wall, especially endothelial cells, local fibrinoid detachment on the surface of the endometrium and, simultaneously, changes in the morphology of the villi of the chorion: detachment of syncytiotrophoblast, indicating a violation

of components of the hemato-placental barrier, the formation of erythrocyte-leukocyte aggregates in blood capillaries of villi, which changes the microcirculation and transendothelial transport in maternal and the fetal part of the placenta.

Conclusion. Violation of microcirculation and transendothelial transport in the vessels of the microcirculatory bed of the maternal and fetal part of the placenta, that is manifested by the desolation of the vessels and their dilatation, by change in the morphology of the endothelium of their inner layer and destructive processes of the hemoplacental barrier, is a risk factor for post-term pregnancy, that negatively affects the condition of the fetus.

Key words: post-term pregnancy; placental insufficiency; risk factors.

ВСТУП. Етіологія і патогенез переносування вагітності на сьогодні вивчені недостатньо, незважаючи на значний арсенал наукових публікацій, присвячених даній проблемі. За даними багатьох авторів [1–8], переносену вагітність не можна розглядати як один із варіантів нормальної вагітності, найімовірніше, таку вагітність слід розглядати як патологічну проблему, що залежить як від стану матері, так і від стану плода. Перенесені раніше дитячі інфекційні хвороби (скарлатина, паротит, краснуха та інші), які відіграють важливу роль у формуванні репродуктивної системи жінки, а також екстрагенітальні захворювання можуть бути преморбідним фоном для переносування вагітності. На основі даних наукової літератури виявлено ряд причин переносування вагітності, серед яких зміна гормонального стану (високий рівень прогестинів та низький – естрогенів), зміни у міометрії, дисфункції гіпофізарно-адреналової системи плода, зміни у центральній нервовій системі [6–11].

При фізіологічному перебігу вагітності плацента є місцем обміну між материнським і плодовим кровообігом. Поживні речовини і кисень транспортуються з материнського кровообігу, тоді як метаболічні побічні продукти, гормони і багато інших молекул передаються в материнський кровообіг з плаценти. Плацента переносить багато молекул у фетоплацентарний пул пропорційно до їх концентрації до материнського кровообігу [12–14].

Трьома основними модифікаторами трансферної функції плаценти є материнський кровообіг, фетоплацентарний кровообіг і проникність мембран плацентарного трофобласта. У свою чергу, фактори, які можуть обмежувати оксигенацію плода, трофіку та обмін речовин, – це зміна материнської перфузії, зміна фетоплацентарної перфузії, зниження плацентарної проникності та підвищення плацентарних метаболічних потреб [15]. Враховуючи важливу роль трансмембранних процесів між плодом та материнським організмом, особливості диференціації компонентів плаценти та морфогенез тканин плода, ми запропонували дане дослідження.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – дослідити особливості морфології судин материнської частини плаценти та її структурних компонентів за умов переносення вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проведено динамічне спостереження за 15-ма вагітними, які перебували у пологовому відділенні Обласної клінічної лікарні з моменту їх госпіталізації до виписки після пологів. Жінки були розподілені на 2 групи: перша група – 10 жінок із переносеною вагітністю $\geq 42^{+0}$ тижнів; друга група – 5 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Критерії включення до дослідження: одноплідна вагітність, гестаційний вік > 280 днів, відсутність тяжкої екстрагенітальної патології, переносена вагітність в анамнезі.

Усі вагітні були обстежені в повному клініко-лабораторному обсязі. У процесі дослідження проводили загаль-

ноклінічні, клініко-анамнестичні, лабораторні, спеціальні – ультразвукове дослідження (УЗД) з доплерометрією, кардіотокографію (КТГ), морфологічні дослідження плаценти. У процесі обстеження дотримувались правил біоетики. Усі жінки ознайомлені з метою та методами, від них отримано письмову згоду на включення їх до наукового дослідження. Плаценту забирали після пологів, проводили макроскопічне та мікроскопічне дослідження. Після макроскопічного обстеження посліду вирізали кусочки плаценти (з біляпуповинної, серединної 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 еозиним.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Згідно з даними проведених нами досліджень, у групі жінок із переносеною вагітністю ($\geq 42^{+0}$ тижнів) першовагітних та першонароджуючих було 20 %, повторновагітних першонароджуючих – 60 %, повторнонароджуючих – 40 %. У контрольній групі було 5 жінок із фізіологічним перебігом вагітності та пологів. Вік обстежених вагітних був у межах 18–35 років. Із них першовагітні та першонароджуючі були віком 18–30 років, повторновагітні, але першонароджуючі були віком 20–33 років, а повторновагітні і повторнонароджуючі – 23–35 років. А. W. Olesen et al., 1999, 2003 [6, 16] також спостерігали переносену вагітність у тих жінок, у яких перша вагітність була переносеною. Середній вік жінок із переносеною вагітністю був $(27 \pm 1,0)$ року. При фізіологічному перебігу вагітності середній вік був у межах $(25 \pm 1,5)$ року. Середній вік менархе в обстежуваних жінок контрольної групи і групи з переносеною вагітністю був у межах 13–15 років. Нерегулярні менструації при переносеній вагітності відзначено у 20 % обстежених. В анамнезі жінок із переносеною вагітністю спостерігали медичні аборти у 8 %, самовільні викидні – у 12 %. Серед екстрагенітальних захворювань при переносеній вагітності констатували дифузний зоб I ступеня у 20 % випадків.

Мікроскопічне дослідження плаценти у породіль з переносеною вагітністю ($\geq 42^{+0}$) показали, що у материнській частині плаценти спостерігаються інфільтрація лімфоцитами, вазодилатація судин, ендотеліоцити артерій набувають призматичної форми і розташовуються у вигляді «частоколу» (рис. 1, А), що свідчить про порушення трансендотеліального транспорту. Частина судин заповнена незначною кількістю формених елементів або з повною їх відсутністю (рис. 1, А, В). Такі ознаки свідчать про порушення трансендотеліальної транспортної функції та мікроциркуляції у материнській частині плаценти. За даними авторів [15], модифікаторами трансферної функції плаценти є материнський кровообіг, фетоплацентарний кровообіг і проникність мембран плацентар-

ного трофобласта. Окрім задокументованих процесів порушення мікроциркуляції та трансендотеліального транспорту, також відмічено, що децидуальні клітини гіпертрофовані, з ознаками набряку цитоплазми, деякі з них з фрагментованими ядрами, що характерно для апоптозу (рис. 1, Б). У науковій літературі описано кілька факторів, що регулюють децидуалізацію, так, прогестерон є найбільш потужним стимулятором цього процесу диференціації, тобто трансформації клітин сполучної тканини у децидуальні клітини під час вагітності. Інсуліноподібний фактор росту (IGF) також обговорюється у сприянні децидуалізації; його зв'язуючий білок (IGF-BP) експресується за допомогою децидуальних клітин [5, 17] і, ймовірно, бере участь у мітозі стромальних клітин ендометрія і подальшій диференціації їх у децидуальні клітини. Показана нами зміна морфології децидуальних клітин може бути обумовлена недостатністю вищевказаних факторів. З іншого боку, за даними [17], переносена вагітність пов'язана з порушенням синтезу децидуальними клітинами прогестерону, пролактину, інсуліноподібного фактора росту та інших факторів. Слід зазначити, що на поверхні материнської частини плаценти помітний товстий шар фібриноїду з локальними ділянками його розшарування, у гемокапілярах якірних ворсинок хоріона спостерігаються агрегати формених елементів крові та їх адгезія до ендотелію, стоншення гемохоріального

бар'єра з утворенням синцитіокапілярних мембран та ділянки відшарування синцитіотрофобласта, в окремих термінальних ворсинках констатували склероз строми (рис. 1, В), присутні також ворсинки хоріона нестандартної витягнутої форми і малих розмірів з відсутністю строми (трофобластичні та вільозні відростки) (рис. 2, А, Г), що свідчить про порушення структури гемохоріального бар'єра та його функціональну недостатність. Для стовбурових ворсинок характерні деструктивні зміни строми, спостерігаються також масивні депозити фібриноїду як у їх строми, так і навколо них (рис. 2, Б, В). Згідно з І. С. Давиденком [18], при плацентарній недостатності для пізніх стовбурових ворсинок характерні втрата синцитіотрофобласта та відкладання навколо них масивних депозитів фібриноїду. Міжворсинчастий простір заповнений незначною кількістю формених елементів крові, серед яких переважають еритроцити (рис. 1 Г, 2 Б).

Проведені нами дослідження морфофункціональних особливостей плаценти при переносеній вагітності показали деструктивні зміни материнської частини плаценти, зокрема набряк децидуальних клітин, їх апоптоз, інфільтрацію лімфоцитами, зміну морфології стінки судин, особливо ендотеліоцитів, локальне відшарування фібриноїду на поверхні ендометрія та одночасно зміну морфології ворсинок хоріона: відшарування синцитіотрофобласта, що свідчить про порушення компонентів гемоплацентарного

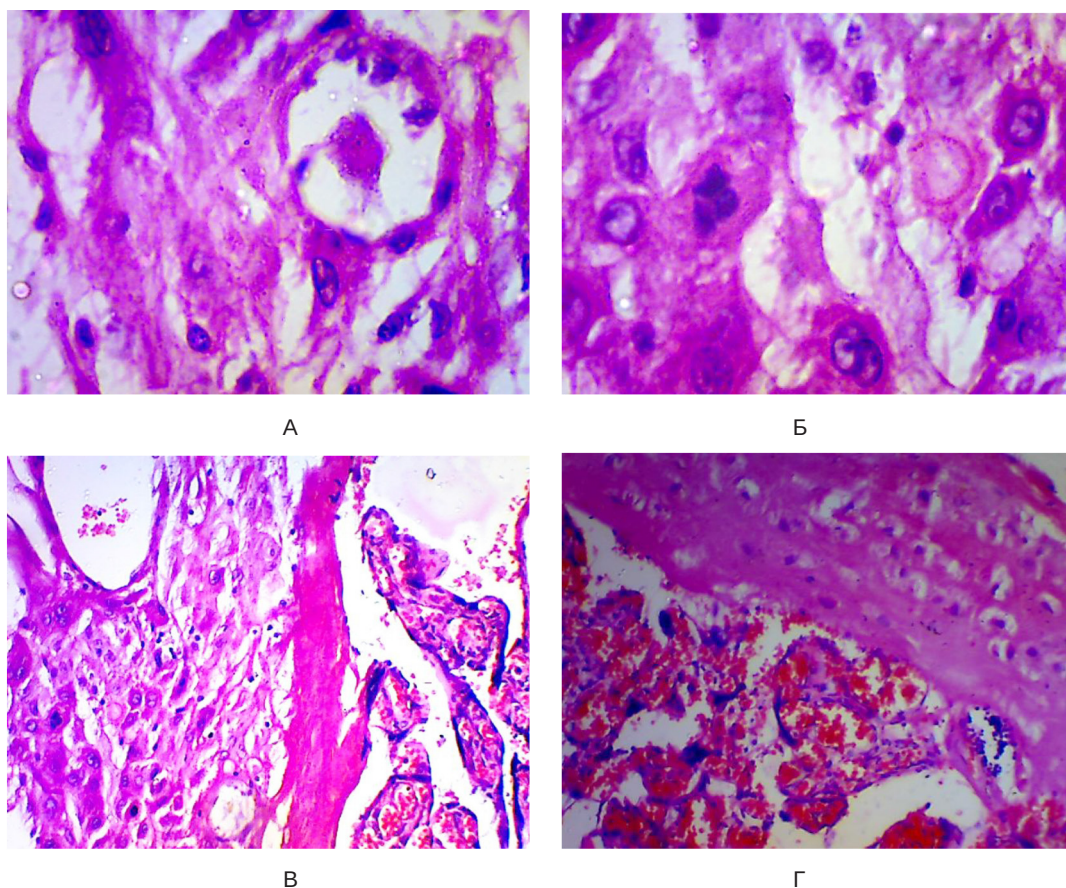


Рис. 1. Особливості морфології материнської частини плаценти породіль із переносеною вагітністю. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 150$. А – набряк децидуальної оболонки, запустіння судин та розташування ендотелію у вигляді «частоколу»; Б – апоптоз децидуальних клітин; В – набряк, дилатація судин, деструкція фібриноїду Рора; Г – еритроцитарно-лейкоцитарні тромби у гемокапілярах ворсинок хоріона, відшарування синцитіотрофобласта.

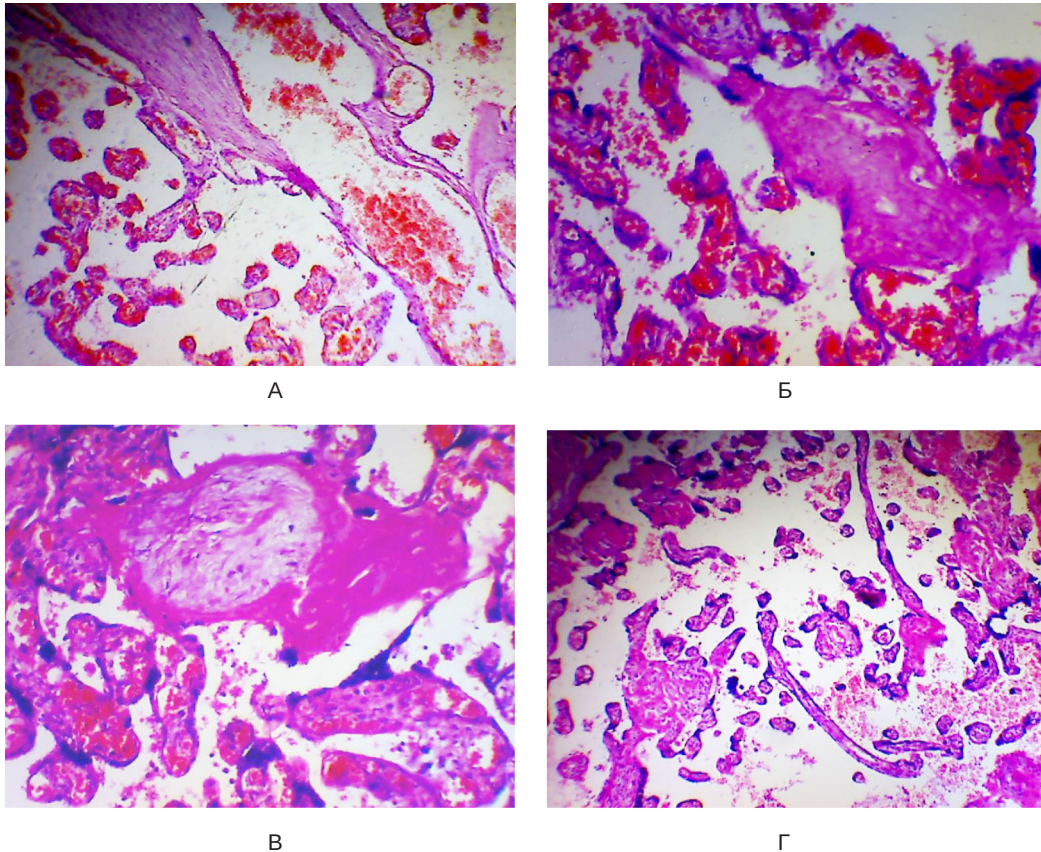


Рис. 2. Особливості фетальної частини плаценти у породіль із переношеною вагітністю. Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення $\times 150$. А – розшарування строми стовбурових ворсинок, дилатація судин та еритроцитарні тромби у термінальних ворсинках; Б, В – масивні депозити фібриноїду в строми стовбурових ворсинок і навколо них; Г – ворсинки хоріона нестандартної витягнутої форми і малих розмірів (трофобластичні та вільозні відростки).

бар'єра, формування еритроцитарно-лейкоцитарних агрегатів у гемокапілярах ворсинок, що змінює процеси мікроциркуляції та трансендотеліального транспорту як у материнській, так і плодовій частині плаценти.

ВИСНОВОК. Порушення мікроциркуляції та трансендотеліального транспорту в судинах мікроциркуляторного русла материнської і фетальної частини плаценти, що проявляється запустінням судин, їх дилатацією та змі-

ною морфології ендотелію їх внутрішньої оболонки та деструктивними процесами гемоплацентарного бар'єра, є одним із факторів ризику переносування вагітності, що негативно впливає на стан плода.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. У перспективі планується детальне вивчення фетоплацентарного комплексу з використанням сучасних методів імуні- та цитохімії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Яремко Г. Є. Сучасні аспекти проблеми переносування та пролонгування вагітності / Г. Є. Яремко, І. А. Жабченко, Т. М. Коваленко // *Жіночий лікар*. – 2013. – № 3. – С. 5–9.
2. Федорова М. В. Иммуногистохимические различия плацент при пролонгированной и истинно переносимой беременности / М. В. Федорова, Т. Л. Смирнова // *Вестник Чувашского университета*. – 2013. – № 3. – С. 560–563.
3. 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.
4. Маркін Л. Б. Клініко-морфологічні аспекти пролонгованої та переношеної вагітності / Л. Б. Маркін, Л. М. Яценко // *Актуальні питання педіатрії акушерства та гінекології*. – 2016. – № 1. – С. 93–96.
5. Benirschke K. *Pathology of the human placenta*. 6th ed. / K. Benirschke, G. J. Burton, R. N. Baergen. – Springer, Heidelberg; 2012. – 941 p.
6. Olesen A. W. An estimate of the tendency to repeat post-term delivery / A. W. Olesen, O. Basso, J. Olsen // *Epidemiology*. – 1999. – Vol. 10. – P. 468–469.
7. Olesen A. W. Risk of recurrence of prolonged pregnancy / A. W. Olesen, O. Basso, J. Olsen // *Br. Med. J.* – 2003. – Vol. 326. – P. 476.
8. Guidelines for the management of postterm pregnancy / G. Mandruzzato, Z. Alfirevic, F. F. Chervenak [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2010. – Vol. 38 (2). – P. 111–119.
9. First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor induction rates: a randomized controlled trial /

K. A. Bennett, J. M. Crane, P. Shea [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 190. – P. 1077–1081.

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. Post-term pregnancy / M. Galla, I. Symonds, H. Murray [et al.] // *Facts Views Vis. Obgyn.* – 2012. – Vol. 4 (3). – P. 175–187.

12. The usefulness of ultrasound assessment of amniotic fluid in predicting adverse outcome in prolonged pregnancy: A prospective blinded observational study / J. M. Morris, K. Thompson, J. Smithey [et al.] // *BJOG.* – 2003. – Vol. 110. – P. 989–994.

13. Kliman H. J. Uteroplacental blood flow. The story of decidualization, menstruation, and trophoblast invasion / H. J. Kliman // *Am. J. Pathol.* – 2000. – Vol. 157 (6). – P. 1759.

14. Baergen R. N. Manual of pathology of the human placenta Second Edition Foreword by Kurt Benirschke / R. N. Baergen. – 2011. – 544 p.

15. Salafia C. Placental development and early pregnancy pathology / C. Salafia, E. Popek // *Glob. Libr. Women's Med.* – 2008. DOI 10.3843/GLOWM.10150

16. Olesen A. W. Perinatal and maternal complications related to postterm delivery / A. W. Olesen, J. G. Westergaard, J. Olsen // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 189. – P. 222–227.

17. Милованов А. П. Патология системы мать-плацента-плод / А. П. Милованов. – М. : Медицина, 1999. – 448 с.

18. Давиденко І. С. Мікроскопічна анатомія хоріального дерева в залежності від періоду гестації та ступеня тяжкості анемії у вагітних / І. С. Давиденко // *Клін. анатом. та оператив. хірург.* – 2002. – № 1(1). – С. 13–16.

REFERENCES

1. Yaremko, H.E., Zhabchenko, I.A., & Kovalenko, T.M. (2013). Suchasni aspekty problemy perenoshuvannia ta prolonhovannia vahitnosti [Modern aspects of the problem of pregnancy transplantation and prolongation]. *Zhinochyi likar – Female Doctor*, (3), 5-9 [in Ukrainian].

2. Fedorova, M.V., & Smirnova, T.L. (2013). Immunogistohimicheskie razlichiya platsent pri prolongirovannoy i istynno perenoshennoy beremennosti [Immunohistochemical differences of the placenta with prolonged and true pregnancy]. *Vestnik Chuvashskoho universiteta – Bulletin of Chuvash University*, (3), 560-563 [in Russian].

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

4. Markin, L.B., & Yashchenko, L.M. (2016). Kliniko-morfologichni aspekty prolonhovanoi ta perenoshenoi vahitnosti [Clinical and morphological aspects of prolonged and long-term pregnancy]. *Aktualni pytannia pediatrii akusherstva ta hinekolohii – Actual Questions of Pediatrics of Obstetrics and Gynecology*, (1), 93-96 [in Ukrainian].

5. Benirschke, K., Burton, G.J., & Baergen, R.N. (2012). *Pathology of the human placenta. 6th ed.* Springer.

6. Olesen, A.W., Basso, O., & Olsen, J. (1999). An estimate of the tendency to repeat post-term delivery. *Epidemiology*, (10), 468-469.

7. Olesen, A.W., Basso, O., & Olsen, J. (2003). Risk of recurrence of prolonged pregnancy. *Br. Med. J.*, (326), 476.

8. Mandruzzato, G., Alfirevic, Z., & Chervenak, F. (2010). Guidelines for the management of postterm pregnancy. *J. Perinat. Med.*, 38 (2), 111-119.

9. Bennett, K.A., Crane, J.M., & Shea, P. (2004). First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor

induction rates: a randomized controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, (190), 1077-1081.

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. Galla, M., Symonds, I., Murray, H., Petraglia, F., & Smith, R. (2012). Post-term pregnancy. *Facts Views Vis., Obgyn.*, 4 (3), 175-187.

12. Morris, J.M., Thompson, K., & Smithey, J. (2003). The usefulness of ultrasound assessment of amniotic fluid in predicting adverse outcome in prolonged pregnancy: A prospective blinded observational study. *BJOG*, (110), 989-994.

13. Kliman, H.J. (2000). Uteroplacental blood flow. The story of decidualization, menstruation, and trophoblast invasion. *Am. J. Pathol.*, 157 (6), 1759.

14. Baergen, R.N. (2011). *Manual of pathology of the human placenta. Second Edition Foreword by Kurt Benirschke.*

15. Salafia, C., & Popek, E. (2008). Placental development and early pregnancy pathology. *Glob. Libr. Women's Med.* DOI 10.3843/GLOWM.10150.

16. Olesen, A.W., Westergaard, J.G., & Olsen, J. (2003). Perinatal and maternal complications related to postterm delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, (189), 222-227.

17. Milovanov, A.P. (1999). *Patologiya sistemy mat-platsenta-plod [Pathology of mother-placenta-fetal system]*. Moscow: Meditsyna [in Russian].

18. Davydenko, I.S. (2002). Mikroskopichna anatomiiia khorialnogo dereva v zalezhnosti vid periodu hestatsii ta stupenia tiazhkosti anemii u vahitnykh [Microscopic anatomy of a choral tree depending on the period of gestation and severity of anemia in pregnant women]. *Klinichna anatomiiia ta operatyvna khirurhiia – Clinical Anatomy and Operative Surgery*, 1 (1), 13-16 [in Ukrainian].

Отримано 28.02.19

УДК 575.224.2:[618.2-06:616.61/.63-07-084+616-053.1/.34]
DOI 10.11603/24116-4944.2019.1.10198

©Л. М. Меленчук, Л. Б. Чорна

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів

РОЗРОБКА СИСТЕМИ ЕФЕКТИВНОГО ПРОГНОЗУВАННЯ, РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ І ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ЖІНОК ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА VEGF

Мета дослідження – встановити частоту генотипів та алелів поліморфного локусу 405G/C гена *VEGF* та розробити систему ефективного прогнозування та ранньої діагностики і профілактики перинатальної патології.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були 40 вагітних жінок із патологією сечовидільної системи, які були поділені за діагнозами ниркової патології: гострий пієлонефрит (I група, ГП), хронічний пієлонефрит (II група, ХП) та 30 здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Проводили виділення ДНК із лейкоцитів периферійної крові 70 вагітних жінок та ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro*, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Результати дослідження та їх обговорення. Результати показали, що у групі жінок із ГП найчастіше виявлявся генотип GG поліморфного локусу 405G/C гена *VEGF* – 46,7 % та виявлено вищу частоту CC генотипу – 20,0 %. У групі жінок із ХП показано вищу частоту генотипу GG – 48,0 % та зниження частки носіїв генотипу CC – 4 %. Встановлено, що у групі вагітних жінок із ХП частота носіїв генотипу GG (48,0 %) та частота G алеля (75,0 %) вищі порівняно з групою жінок із ГП та контрольною групою жінок, проте відмінності не досягли рівня статистичної вірогідності.

Висновок. Виявлена нами тенденція до зростання частки G алеля та GG генотипу може вказувати на те, що алель G локусу 405G/C гена *VEGF* може бути додатковим генетичним чинником ризику схильності до виникнення хронічного пієлонефриту, проте для більш коректних висновків дослідження слід продовжити на більшій вибірці пацієнтів.

Ключові слова: вагітність; плід; сечовидільна система; ген *VEGF*.

РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ЭФФЕКТИВНОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА VEGF

Цель исследования – установить частоту генотипов и аллелей полиморфного локуса 405G/C гена *VEGF* и разработать систему эффективного прогнозирования, ранней диагностики и профилактики перинатальной патологии.

Материалы и методы. Объектом исследования были 40 беременных женщин с патологией мочевыделительной системы, которые были разделены по диагнозам почечной патологии: острый пиелонефрит (I группа, ОП), хронический пиелонефрит (II группа, ХП) и 30 здоровых женщин с физиологическим течением беременности. Проводили выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови 70 беременных женщин и использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) для амплификации последовательностей ДНК *in vitro*.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты показали, что в группе женщин с ОП чаще всего встречался генотип GG полиморфного локуса 405G/C гена *VEGF* – 46,7 % и выявлено более высокую частоту CC генотипа – 20,0 %. В группе женщин с ХП показано высокую частоту генотипа GG – 48,0 % и снижение доли носителей генотипа CC – 4 %. Установлено, что в группе беременных женщин с ХП частота носителей генотипа GG (48,0 %) и частота G аллеля (75,0 %) выше, по сравнению с группой женщин с ОП и контрольной группой женщин, однако различия не достигли уровня статистической достоверности.

Вывод. Обнаруженная нами тенденция к увеличению частоты G аллеля и GG генотипа может указывать на то, что аллель G локуса 405G/C гена *VEGF* может быть возможным дополнительным генетическим фактором риска подверженности к возникновению хронического пиелонефрита, однако для более корректных выводов исследование следует продлить на большей выборке пациентов.

Ключевые слова: беременность; плод; мочевыделительная система; ген *VEGF*.

DEVELOPMENT OF THE SYSTEM OF EFFECTIVE FORECASTING, EARLY DIAGNOSTICS AND PREVENTION OF PERINATAL PATHOLOGY IN WOMEN WITH THE PATHOLOGY OF THE SECTORAL SYSTEM DEPENDING ON THE GENOTYPE OF VEGF GENE POLYMORPHIC VARIANTS

The aim of the study – to establish the frequency of genotypes and alleles of the 405G/C polymorphic locus of the *VEGF* gene and to develop a system for the effective prediction and early diagnosis and prevention of perinatal pathology.

Materials and Methods. The object of the study was 40 pregnant women with urinary tract pathology, who were divided into diagnoses of the renal pathology: acute pyelonephritis (Group I, AP), chronic pyelonephritis (group II, CP), and 30 healthy women with physiological pregnancy. DNA was extracted from peripheral blood leukocytes in 70 pregnant women and it was used polymerase chain reaction (PCR) for DNA amplification.

Results and Discussion. The results showed that in the group of women with AP the genotype GG of the 405G/C polymorphic locus of the *VEGF* gene was most often detected – 46.7 %, and the increase in the proportion of the CC (20.0 %) genotype was found. It was established an increase in the proportion of women with the genotype GG – 48.0 %, and a decrease in the proportion of carriers of the genotype CC – 4 % in the group of women with CP. The higher frequency of GG genotype carriers (48.0 %)

and G allele carriers (75.0 %) was found in the group of pregnant women with CP then in the women with the AP and the control group women, but the differences did not reach the level of statistical probabilities.

Conclusion. It was showed the tendency to increasing the frequency of G allele and GG genotype that might indicate that the allele G of the 405G/C of the VEGF gene could be a possible genetic risk factor for predisposition for chronic pyelonephritis, however for more correct conclusions the study should be continued on a larger sample of patients.

Key words: pregnancy; fetus; urinary system; VEGF gene.

ВСТУП. Одним із найважливіших соціально-медичних завдань держави є збереження і поліпшення репродуктивного здоров'я населення, що визначає можливість відтворення і збереження нормального генотипу. У сучасних соціально-економічних умовах України при високих темпах депопуляції у країні стратегічного значення набуває стан репродуктивного здоров'я жінок, а його охорона і зміцнення є важливими аспектами національної безпеки [1].

З кожним роком зростає кількість жінок, у яких вагітність перебігає на фоні екстрагенітальної патології. Серед екстрагенітальних захворювань вагітних, які потребують спеціалізованої допомоги, є ниркові недуги, які посідають друге місце в структурі екстрагенітальної патології [2]. За даними різних авторів, кількість вагітних із захворюваннями нирок за останні десять років зростає майже в 6 разів, що обумовлює актуальність проблеми і проведення наукових досліджень у цій сфері акушерства [3, 4]. Перинатальні втрати в жінок із пієлонефритами складають 13,2 %. Тривала антибіотикотерапія, зміни імунної реактивності організму призвели до збільшення частоти прихованих форм пієлонефриту, складних для діагностики та терапії.

Слід зауважити, що анемія вагітних є одним із ранніх симптомів ниркової патології, а саме пієлонефриту [5]. Під час вагітності в жінок із хронічним пієлонефритом відмічається висока ймовірність розвитку фетоплацентарної недостатності, яка призводить до хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода (33,2 %) та затримки його розвитку, що, у свою чергу, справляє істотний негативний вплив на стан новонародженого та в майбутньому на здоров'я дітей [6].

Згідно з даними літератури, в основі поліморфізму перинатальних втрат лежать різноманітні патогенетичні механізми, однак основним їх наслідком є недостатнє забезпечення кровообігу в системі матка – плацента – плід. В основі механізму, який забезпечує та підтримує нормальний матково-плацентарний кровотік під час вагітності, є зниження приплацентарного опору течії крові.

Плацентация починається із взаємодії цитотрофобласта з децидуальною тканиною ендометрія. З 3–4 тижня вагітності позаворсинчастий трофобласт поступово інвазує в стінки капілярів, артерій та дрібних спіральних артерій. Взаємодія між ендометрієм і трофобластом визначається активністю гормонів та цитокінів. Децидуальні зміни регулюються рівнем естрогенів та інсуліноподібних факторів росту в тканині ендометрія. Проліферативна активність трофобласта залежить від прогестерону та пролактину [7].

В подальшому у формуванні плаценти відбувається трансформація спіральних артерій матки в матково-плацентарні судини. Інвазія трофобласта поширюється в міометральні сегменти спіральних артерій. До другого триместру вагітності ендотеліальний та гладком'язовий

шари повністю заміщаються фібриноїдом. Внаслідок цього складного процесу оболонка спіральних артерій втрачає гладком'язові елементи і стає нечутливою до різних ендогенних пресорних агентів. Ці процеси перебігають при нормальній вагітності і отримали назву «фібриноїдний некроз стінки». Завершення морфологічних змін спіральних артерій відбувається до 16 тижня вагітності, і таким чином новостворені судини плаценти втрачають здатність до скорочення. Гіпоперфузія тканин знижує імплантаційний потенціал ендометрія і перешкоджає успішному розвитку вагітності. Ця ситуація, особливо в поєднанні з циркуляторними порушеннями в серцево-судинній системі вагітної, створює передумови до розвитку плацентарної дисфункції і обумовлює порушення гемодинаміки вагітності [8].

У вагітних жінок вплив гравітаційного фактора посилюється в зв'язку з перманентним формуванням додаткового судинного об'єму крові в системі матка – плацента – плід. Є підстави стверджувати, що в якості одного з важливих механізмів вирішення такого конфлікту регуляції є ендотелій, який забезпечує на органно-тканинному рівні «вислизання» судин фетоплацентарного комплексу з-під системних вазоконстрикторних впливів [9]. Термін «ендотелій», або «несправжній епітелій», був запропонований швейцарським патоморфологом Вільгельмом Гісом (W. His, 1865). В. Гіс терміном «ендотелій» позначив епітелій, який розвинувся з середнього зародкового листка. На даний час ендотелієм називають внутрішній покрив кровоносних та лімфатичних судин. Вивчення та усвідомлення функцій ендотелію почалося з робіт австралійського патолога Флорі в 1945 р. Використовуючи електронну мікроскопію, він встановив, як макромолекули дифундують через стінку артерій та вен у різних органах. Він вперше знайшов мембранні мікроструктури ендотелію та міжклітинні сполучення, які беруть участь у процесах транспортування.

Згідно з сучасними уявленнями, ендотелій – це багато шарів клітин, які вистилають внутрішню поверхню судин і є автокринним, паракринним та ендокринним органом з численними регуляторними функціями. Ендотелій синтезує величезну кількість біологічно активних речовин, які відіграють важливу роль у багатьох процесах у нормі та патології (гемодинаміці, гемостазі, імунних реакціях, регенерації та ін.).

Гестаційна ендотеліопатія (ГЕ) була вперше введена в клінічну термінологію В. Н. Запорожаном в 2011 році, і визначається як дисбаланс, який вперше виник під час вагітності між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів, з одного боку, і вазоконстриктивних, проконстриктивних, протромботичних, проліферативних факторів – з іншого. Негативні наслідки даного патологічного стану призводять до порушення судинно-рухової функції, проліферації судинної стінки, зміни структури і числа ендотеліоцитів, набуття

внутрішню поверхню судинної стінки адгезивних властивостей, збільшення її проникності для прозапальних агентів, модуляції циркулюючих у крові тромбоцитів і гемостатичних факторів на шляху тромбоутворення, що в підсумку призводить до макро- і мікроциркуляторного дисбалансу. Основи гестаційної патології закладаються в момент міграції цитотрофобласта. Факторами, що знижують інвазивну здатність трофобласта, вважають порушення взаємозв'язків між гуморальним і трансплантаційним імунітетом, з одного боку, та імунологічною толерантністю – з іншого; мутації генів, відповідальних за синтез сполук, що регулюють тонус судин; блокаду інгібіторів фібринолізу. При неповноцінній інвазії цитотрофобласта маткові артерії не піддаються морфологічним змінам, характерним для вагітності (не відбувається трансформації м'язового шару). Зазначені морфологічні особливості спіральних судин матки в міру прогресування вагітності призводять до їх спазму, зниження міжворсинчастого кровотоку і гіпоксії. Гіпоксія, що розвивається в плацентарній тканині, сприяє активізації факторів (молекули клітинної адгезії), що призводять до порушення структури і функції ендотелію або зниження кількості сполучень, які захищають ендотелій від пошкоджень. При ураженні ендотелію на ранніх термінах вагітності відбувається оголення м'язово-еластичної мембрани судин, розвивається локальний ендотеліоз, який виражається в набуханні цитоплазми з відкладенням фібрину навколо базальної мембрани і всередині з набряклою ендотеліальною цитоплазмою в судинах плаценти і матки, потім поширюється на інші органи, в тому числі і нирки [10].

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor, ендотеліальний фактор росту судин) – один із членів сімейства структурно близьких між собою білків, які є лігандами для сімейства рецепторів *VEGF*. *VEGF* впливає на розвиток нових кровоносних судин (ангіогенез) і виживання незрілих кровоносних судин (судинна підтримка), зв'язуючись із двома близькими за будовою мембранними тирозинкіназними рецепторами (рецептором-1 *VEGF* і рецептором-2 *VEGF*) й активуючи їх. Ці рецептори експресуються клітинами ендотелію стінки кровоносних судин. Зв'язування *VEGF* з цими рецепторами запускає сигнальний каскад, який у кінцевому підсумку стимулює зростання ендотеліальних клітин судин, їх виживання і проліферацію. Ендотеліальні клітини беруть участь у таких різноманітних процесах, як вазоконстрикція і вазодилатація, презентація антигенів, а також служать дуже важливими елементами всіх кровоносних судин – як капілярів, так і вен або артерій. Таким чином, стимулюючи ендотеліальні клітини, *VEGF* відіграє центральну роль у процесі ангіогенезу.

Експресія *VEGF* стимулюється безліччю проангіогенних факторів, включаючи епідермальний ростовий фактор, основний фібробластний ростовий фактор, тромбоцитарний ростовий фактор та інтерлейкін-1. Крім того, рівень *VEGF* безпосередньо регулюється такими факторами навколишнього середовища, як рН, тиск і концентрація кисню. Загальний вплив цих різних факторів полягає в опосередкованій, через *VEGF*, стимуляції важливих для ангіогенезу факторів, включаючи антиапопто-тичні білки, молекули клітинної адгезії і металопротеїнази.

Рівень експресії *VEGF* прогресивно зменшується після народження і мінімальний у більшості тканин до-

рослих, за винятком місць активного ангіогенезу, таких, як яєчники, матка та шкіра (ріст волосся). Високий рівень *VEGF* у дорослих у нирках пов'язаний з ендотеліальними феностраціями [11]. У нирках підвищена експресія *VEGF* у клубочках безпосередньо викликає гломерулярну гіпертрофію, пов'язану з протеїнурією.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – встановити частоту генотипів та алелів поліморфного локусу *405G/C* гена *VEGF* та розробити систему ефективного прогнозування та ранньої діагностики і профілактики перинатальної патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Об'єктом дослідження були 40 вагітних жінок із патологією сечовидільної системи та 30 здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторно-інструментальні, молекулярно-генетичні та статистичні. В результаті даної роботи апробовано методику молекулярно-генетичного дослідження локусу *405G/C* гена *VEGF*. Проводили виділення та очищення ДНК із лейкоцитів периферійної крові методом висолування [12]. Ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro* проводили, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції [13]. Електрофорез проводили у 2,5 % агарозному гелі та сканували на УФ-трансілюмінаторі. Перевірку статистичних гіпотез та вірогідність відмінностей проводили за допомогою критерію χ^2 на рівні значущості $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Поглиблене комплексне клініко-лабораторне обстеження проведено у 70 вагітних жінок, які розподілено на групи. Основну групу склали 40 вагітних жінок з інфекційними захворюваннями сечовидільної системи (СВС), які були поділені за діагнозами ниркової патології: гострий пієлонефрит (I група, ГП), хронічний пієлонефрит (II група, ХП). Контрольну групу склали 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Вік обстежуваних вагітних був у межах від 16 до 35 років, та переважна їх кількість (45,7 %) в усіх досліджуваних групах була у молодому віці до 25 років. Усі вагітні перебували та обстежувалися в стаціонарі – пологовому відділенні ЛОКЛ, а також госпіталізувалися з приводу загострення захворювання та отримували запропоновану, патогенетично обґрунтовану, консервативну терапію.

Першу групу (ГП) склали 15 (37,5 %) вагітних, госпіталізованих в акушерське відділення з приводу різких болів у поперековій ділянці, підвищення температури тіла вище 38 °С та тремтіння. У всіх 15 вагітних після клінічно-лабораторного обстеження був діагностований гострий пієлонефрит. З них 7 (46,7 %) були повторновагітні, в тому числі 5 (33,3 %) жінок були повторнородячі. У попередніх пологах в них були ускладнення в післяпологовому періоді: у 2 жінок – лактостаз із високою температурою тіла, в 1 жінки – мастит і у 2 жінок – лохіометра, у решти післяпологовий період перебігав без ускладнень. Ерозія шийки матки встановлена у 9 жінок (60,0 %), викидні та замерлі вагітності в 6–8 тижнів вагітності – у 8 (53,3 %) жінок, артіфіційні аборти були у 5 вагітних жінок. Усі жінки, у яких в анамнезі були викидні та замерлі вагітності, обстежені на TORCH-інфекції, у 7 (87,5 %) з них виявлено уреоплазму, в тому числі 5 жінок мали поєднані дві і більше інфекцій. Частіше виявлялися уреоплазма, мікоплазма, хламідіоз та герпесвірус, більшість із них ліковані.

Другу групу (ХП) склали 25 (62,5 %) вагітних, у яких діагноз пієлонефриту вже передував даній вагітності,

або ж це було загострення раніше перенесеного гострого пієлонефриту поза вагітністю. Серед них 11 (44,0 %) жінок були повторнородячі, 14 (56,0 %) жінок першовагітні, з них 4 (16,0 %) – первістки, які перехворіли на пієлонефрит у дитинстві, 7 (28,0 %) жінок мали повторне загострення пієлонефриту під час даної вагітності. У 9 вагітних (81,8 %) в анамнезі відмічалися самовільні викидні в 6–8 тижнів та завмерлі вагітності.

Усі вагітні госпіталізувалися з приводу анемії різного ступеня тяжкості, погіршення показників лабораторних обстежень, субфебрилітету та болів у ділянці попереку. У всіх госпіталізованих вагітних цієї групи була наявна анемія вагітних – у 8 (32,0 %) I ступеня, у 12 (48,0 %) II ступеня й у 5 (20,0 %) – тяжка анемія. У 15 (60,0 %) вагітних цієї групи встановлено різні розлади менструального циклу. Тривалість менструальних виділень від 6 до 7 днів відмічалася в 11 (44,0 %) жінок, 4–5 днів – у 9 (36,0 %) жінок та до 3 днів – у 5 (20,0 %) жінок. У цій групі частіше відмічалася нерегулярність менструальних циклів. Всі вагітні цієї групи раніше хворіли на пієлонефрит, причому давність захворювання була в межах від 2 до 15 років. Із них 12 (48,0 %) вагітних жінок лікувалися в стаціонарі, 7 (28,0 %) – перенесли пієлонефрит у післяпологовому періоді, але після виписки нікуди не зверталися та не спостерігалися, решта жінок займалися самолікуванням. У 3 жінок в анамнезі була сечокам'яна хвороба, всі ці хворі пройшли курс стаціонарного обстеження та лікування і були виписані в задовільному стані. Гідронефроз, який супроводжувався нирковою колькою, в анамнезі був у всіх 25 (100 %) вагітних. У 14 (56,0 %) вагітних у минулому відмічався цистит, у 6 (24,0 %) з них він виник після пологів. До лікарів у більшості випадків хворі не зверталися. Серед цих жінок у 15 (60,0 %) відмічалися періодичні загострення захворювання нирок до початку вагітності.

Таким чином, у 23 (92,0 %) вагітних жінок були захворювання нирок ще до даної вагітності. Передчасні пологи в цій групі відбулися у 7 (28,0 %) вагітних у попередніх вагітностях, слабкість пологової діяльності – у 9 (36,0 %) роділь, передчасне відходження навколоплідних вод – у 6 (24,0 %) вагітних, часткове передчасне відшарування плаценти – у 4 випадках (16,0 %), дефект посліду – у 4 (16,0 %) випадках, кровотеча після пологів – у 3 (12,0 %), одній з них проводилася гемотрансфузія корекція препаратів крові, у 25 (100 %) – вишкрібання стінок порожнини матки. Ендометрит після пологів діагностовано у 7 (28,0 %) породіль. Із 11 (44,0 %) повторновагітних попередні вагітності перебігали фізіологічно лише у 3

(27,3 %). Виходячи з результатів проведеного аналізу, можна зробити висновок, що більший відсоток допологових захворювань випадає на ниркову патологію, що, ймовірно, є передуючим фактором появи пієлонефриту під час вагітності.

Отже, в загальному, в основній групі 83,8 % обстежуваних вагітних жінок мали обтяжений преморбідний фон, значний відсоток якого припадав на перенесені дитячі інфекції, хронічний тонзиліт, ангіни, хронічні захворювання внутрішніх статевих органів, порушення менструальної функції, наявність захворювань нирок із дитинства – цистити, пієлонефрит тощо. У 75,8 % обстежуваних вагітних основної групи спостерігалися порушення репродукційної функції. Найчастіше репродукційні втрати в анамнезі спостерігалися у вагітних жінок із хронічним пієлонефритом порівняно з гострим: самовільні викидні при ХП становили 17 (68,0 %), а при ГП – 6 (40,0 %) випадків, також була відмічена антенатальна загибель плода – у 3 (12,0 %) осіб при ХП і 1 випадок (6,7 %) при ГП.

Наступним етапом роботи було встановлення розподілу частоти генотипів та алелів поліморфного локусу 405G/C гена VEGF серед вагітних жінок із патологією СВС. Для досягнення поставленої мети проводили молекулярно-генетичне дослідження методом ампліфікації *in vitro* послідовності ДНК регіону гена VEGF, який включає локус 405G/C. Отримані результати розподілу частоти генотипів та алелів поліморфного локусу 405G/C гена VEGF серед вагітних жінок дослідних та контрольної груп представлено у таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, генотип VEGF 405CC зустрічався значно рідше як у дослідних, так і в контрольній групі вагітних жінок, порівняно з іншими генотипами. Встановлено, що серед вагітних жінок контрольної групи переважав генотип GC – 46,7 % та GG – 43,3 %, а генотип CC зустрічався лише у 10 % випадків.

У групі жінок із гострим пієлонефритом найчастіше виявлявся генотип GG – 46,7 %, що було незначно вищим, ніж у контрольній групі (43,3 %), проте було виявлено значне зростання частки CC генотипу – 20,0 % порівняно з 10 % серед жінок контрольної групи. На противагу цьому, у групі жінок із хронічним пієлонефритом показано зростання частки жінок із генотипом GG – 48,0 % та зниження частки жінок із генотипом CC – 4 % порівняно з даними контрольної групи. Аналіз розподілу частоти алелів поліморфного локусу 405G/C гена VEGF виявив найвищу частоту алеля G – 75,0 % у групі жінок із ХП, а найнижчу у групі жінок із ГП – 57,1 %. Проте, незважаючи на вказані

Таблиця 1. Розподіл частоти генотипів і алелів поліморфного локусу 405G/C гена VEGF серед вагітних жінок із патологією СВС

VEGF 405G/C генотип	Частота, N (%)			P (*P<0,05)
	жінки з ГП, n=15	жінки з ХП, n=25	контрольна група, n=30	
GG	7 (46,7 %)	12 (48,0 %)	13 (43,3 %)	P>0,05
GC	5 (33,3 %)	12 (48,0 %)	14 (46,7 %)	P>0,05
CC	3 (20,0 %)	1 (4,0 %)	3 (10,0 %)	P>0,05
G	19 (57,1 %)	36 (75,0 %)	40 (66,7 %)	P>0,05
C	11 (42,9 %)	14 (25,0 %)	20 (33,3 %)	P>0,05

Примітка. n – кількість осіб у групі, N – кількість носіїв генотипу/алеля; P – рівень значущості, *P<0,05 – статистично значуща відмінність.

відмінності у розподілі частот генотипів та алелів локусу 405G/C гена *VEGF*, статистично вірогідних відмінностей між дослідними та контрольною групами не встановлено, що може бути обумовлено малою вибіркою пацієнтів у досліджуваних групах.

У дослідженнях Watson et al. [13] показано, що алель G локусу 405G/C гена *VEGF* впливає на транскрипційну активність і збільшує продукцію білка *VEGF* в мононуклеарних клітинах периферичної крові. У цьому ж дослідженні було продемонстровано дозозалежний ефект алеля G: найвищу продукцію білка *VEGF* було зареєстровано для генотипу GG, проміжну для GC і найнижчу для генотипу CC. У пацієнтів з генотипом CC виявляли більш низький рівень *VEGF* у плазмі крові, що супроводжувалося більш вираженим порушенням ангіогенезу, порівняно з пацієнтами з генотипом GG.

Підсумовуючи результати нашого дослідження, виявлено, що у групі вагітних жінок із ХП вища частота жінок із генотипом GG – 48,0 % та, загалом, найвища частота жінок носіїв алеля G – 75,0 % порівняно з групою жінок із ГП та з контрольною групою жінок. Отже, виявлена нами тенденція до зростання частки G алеля та GG генотипу може вказувати на те, що алель G локусу 405G/C гена *VEGF* може бути ймовірним генетичним чинником ризику схильності до виникнення хронічного пієлонефриту. Для більш коректних висновків вважаємо, що дослідження слід продовжити і розширити за рахунок збільшення дослідних груп пацієнтів.

ВИСНОВКИ. 1. У результаті проведеної роботи обстежено 40 вагітних жінок із патологією сечовидільної системи. Виходячи з результатів проведеного аналізу, можна зробити висновок, що більший відсоток допологових захворювань випадає на ниркову патологію, що, ймовірно, є передуючим фактором появи пієлонефриту під час вагітності.

2. У 75,8 % обстежуваних вагітних основної групи спостерігалися порушення репродукційної функції у вигляді самовільного викидня, завмерлої вагітності та позаматкової вагітності. У 5 (33,3 %) вагітність закінчилася передчасними родами.

3. У групі вагітних жінок із хронічним пієлонефритом показано вищу частоту носіїв генотипу GG (48,0 %) та виявлено найвищу частоту G алеля (75,0 %) поліморфного локусу 405G/C гена *VEGF*, проте відмінності не досягли рівня статистичної вірогідності.

4. Запропоновано вдосконалений алгоритм ведення вагітних жінок з анемією та інфекційними захворюваннями сечовидільної системи, до якого в перспективі пропонується додати дослідження поліморфного локусу 405G/C гена *VEGF* як можливого додаткового генетичного чинника ризику схильності до виникнення хронічного пієлонефриту, який, у свою чергу, може конкретизувати застосування заходів профілактики, що дозволить знизити частоту виникнення гестаційних ускладнень та збільшити відсоток сприятливих перинатальних показників.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Дослідження поліморфізму гена *VEGF* буде продовжено на більшій вибірці жінок з патологією сечовидільної системи. Подальше дослідження поліморфізму гена *VEGF* дало б змогу більш конкретно застосовувати заходи профілактики, направлені на попередження розвитку інфекційних уражень нирок під час вагітності.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЕФЕКТИВНОГО ПРОГНОЗУВАННЯ, РАНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ

Прогресування пієлонефриту призводить до серйозних ускладнень як із боку матері (пізні гестози, передчасне переривання вагітності, септичні ускладнення), так і з боку плода (внутрішньоутробне інфікування, вроджені вади розвитку, гіпотрофія, недоношеність, висока перинатальна захворюваність і смертність). Все це вказує на необхідність своєчасної діагностики та лікування пієлонефриту у вагітних, розробку інформативних маркерів прогнозування перебігу патологічного процесу. Своєчасна діагностика інфекцій дозволяє знизити частоту ускладнень гестаційного періоду, перинатальні втрати та реалізацію внутрішньоутробного інфікування в ранньому неонатальному періоді. Розвиток анемії вагітних вважається одним з ранніх проявів прогресуючої ниркової патології, у тому числі за умов її прихованого, латентного перебігу. Припускають, що розвиток анемії спричиняється недостатністю продукції еритропоетину. Оскільки еритропоетин виробляється у нирках і ефективність його синтезу залежить від повноцінності ниркової структури, рівень еритропоетину можна розглядати як інформативний маркер функціонального стану нирок і використовувати його визначення для ранньої діагностики гестаційних ускладнень. Вирішення питань ефективної профілактики запальних уражень сечовидільної системи під час вагітності великою мірою залежить від своєчасної диспансеризації жінок із хронічним пієлонефритом, які є групою високого ризику щодо акушерської та перинатальної патології.

Це стало основою для запропонованого вдосконалення алгоритму ведення вагітних жінок з анемією та інфекційними захворюваннями сечовидільної системи. Розроблений підхід відповідає сучасним стандартам ведення перинатального періоду та дозволяє знизити частоту виникнення гестаційних ускладнень і збільшити відсоток сприятливих перинатальних показників.

1. На різних термінах вагітності, при виявленні безсимптомної бактеріурії – консультація лікаря-імунолога, госпіталізація, визначення показників імунологічної реактивності з подальшим лікуванням, антибіотикотерапія з визначенням чутливості до інфекційного збудника.

2. Ехографічні ознаки порушення структури плаценти (ЕОПС) пропонується розподілити на ступені тяжкості. Виходячи з критеріїв: I ступінь ЕОПС – плацента товщиною >38 мм, з незначними кістозними змінами, розміри плода симетричні, відповідають терміну вагітності; II ступінь ЕОПС – плацента потовщена – >45 мм із вираженими кістозними змінами, відмічається асиметрична гіпотрофія плода.

3. Визначення рівня еритропоетину в сироватці крові ми рекомендуємо для застосування в комплексі діагностичних обстежень, особливо при поєднанні інфекційних захворювань нирок з анемією вагітних середнього та важкого ступенів для призначення адекватної терапії з метою попередження виникнення перинатальних ускладнень. Виявивши анемію середнього та важкого ступенів у вагітних із захворюваннями сечовидільної системи, окрім консультації гематолога, нефролога та

уролога, ми рекомендуємо визначати рівень ЕП у сироватці крові та рівень гематокриту, і одержавши показники нижче норми або в межах нижньої границі норми, рекомендовано до лікування включати р-ЕП. Якщо показники ЕП є в межах норми або вище норми – лікування такої анемії достатньо проводити як залізодефіцитну або гіпохромну анемію [14].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пирогова В. І. Фертильність і оваріальний резерв (клінічна лекція) / В. І. Пирогова, М. Ференц // *Здоров'я жінки*. – 2018. – № 8 (134). – С. 10–13.
2. Некоторые аспекты ведения беременных с заболеваниями почек / Л. Е. Туманова, В. В. Рахубинская, В. В. Подольский [и др.] // *Мистецтво лікування*. – 2004. – № 4. – С. 48–53.
3. Меленчук Л. М. Пренатальна оцінка стану плода у вагітних жінок з інфекційними захворюваннями сечовидільної системи : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Л. М. Меленчук. – Львів, 2011. – 18 с.
4. Golubenko M. Yu. Risk factors and structure of obstetric and perinatal complications in woman, which ill of pyelonephritis (Review of literature and results of own researches) / M.Yu. Golubenko // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2017. – Vol. 7 (2). – P. 247–256.
5. Меленчук Л. М. Підхід до лікування анемії середнього та важкого ступенів у вагітних жінок з інфекційними ураженнями нирок / Л. М. Меленчук, В. М. Беседін, Г. Б. Семенина // *36. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. – 2010. – С. 241–246.
6. Пасієшвілі Н. М. Аналіз перинатальної захворюваності та смертності в умовах перинатального центру та шляхи її зниження / Н. М. Пасієшвілі // *Science Rise*. – 2016. – Т. 1, № 3 (18). – С. 37–43.
7. Акушерство. Национальное руководство (+CD-ROM) / под ред. Э. К. Айламазяна. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1216 с.
8. Белканиа Г. С. Функциональная система антигравитации. Серия «Проблемы космической биологии» / Г. С. Белканиа. – М. : Наука, 1982. – Т. 43. – 288 с.

REFERENCES

1. Pyrohova, V.I., & Ferents, M. (2018). Fertylnist i ovarialnyi rezerv (klinichna lektsiia) [Fertility and ovarian reserve (clinical lecture)]. *Zdorovye zhenshchiny – Health of a Woman*, 8 (134), 10-13 [in Ukrainian].
2. Tumanova, L.Ye., Rakhubinskaya, V.V., Podolskiy, V.V., & Dikuserova, S.N. (2004). Nekotorye aspekty vedeniya beremennykh s zabolevaniyami почек [Some aspects of management of pregnant women with kidney diseases]. *Mystetstvo likuvannia – Art of Treatment*, 4, 48-53 [in Russian].
3. Melenchuk, L.M. (2011). Prenatalna otsinka stanu ploda u vahitnykh zhinok z infektsiinymy zakhvoriuvanniamy sechovydiilnoi systemy [Prenatal evaluation of fetal condition in pregnant women with infectious diseases of the urinary system]. *Candidate's Extended abstract*. Lviv [in Ukrainian].
4. Golubenko, M.Yu. (2017). Risk factors and structure of obstetric and perinatal complications in woman, which ill of pyelonephritis (Review of literature and results of own researches). *Journal of Education, Health and Sport*, 7 (2), 247-256.

Дослідження поліморфізму гена VEGF у вагітних жінок з патологією сечовидільної системи з аналізом генотипів локусу 405G/C гена VEGF дало б змогу більш конкретно застосовувати заходи профілактики, направлені на попередження розвитку інфекційних уражень нирок, під час вагітності, що, у свою чергу, дало б позитивний ефект у цілому для народження здорових дітей.

9. Коньков Д. Г. Антропофізіологічна основа кровообігу у вагітних. Типологічна характеристика і динаміка кровообігу при фізіологічній вагітності / Д. Г. Коньков, Г. С. Белканиа, С. П. Пісарєва // *Вісник Вінницького державного медичного університету*. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 23–28.
10. Деклараційний патент на корисну модель № 71862 А Україна, МПК G01N33/48. Спосіб доклінічної діагностики гестаційної ендотеліопатії / Запорожан В. М., Галич С. Р., Коньков Д. Г. – № U 201201377; заявл. 09.02.12; опубл. 25.07.12.
11. Angiogenesis markers (VEGF, soluble receptor of VEGF and angiopoietin-1) in very early arthritis and their association with inflammation and joint destruction / G. Clavel, N. Bessis, D. Lemeiter [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2007. – No. 124 (2). – P. 158–164.
12. Пат. 32044 UA, МПК G01N33/49 (2006.01). Спосіб виділення ДНК з лейкоцитів периферійної крові / Макух Г. В., Заставна Д. В., Тиркус М. Я. [та ін.], заявник ДУ «Інститут спадкової патології АМНУ». – № u200801896; заявл. 14.02.08; опубл. 25.04.08, Бюл. № 8.
13. Watson C. J. Identification of polymorphism within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production / C. J. Watson // *Cytokine*. – 2000. – Vol. 12. – P. 1232-1235.
14. Меленчук Л. М. Алгоритм профілактики перинатальної патології у вагітних жінок з анемією та інфекційними ураженнями сечовидільної системи : інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 1 / Л. М. Меленчук. – Заявл.14.02.2014 р.; опубл. 2015 р.

5. Melenchuk, L.M., Besedin, V.M., & Semenina, H.B. (2010). Pidkhd do likuvannia anemii serednoho ta vazhkoho stupeniv u vahitnykh zhinok z infektsiinymy urazhenniamy nyrok [Approach to the treatment of moderate to severe anemia in pregnant women with infectious lesions of the kidneys]. *Zbirnyk naukovykh prats asotsiatsii akusheriv-hinekolohiv Ukrainy – Collection of Scientific Works of the Association of Obstetricians-gynecologists of Ukraine*, 241-246 [in Ukrainian].
6. Pasiieshvili, N.M. (2016). Analiz perynatalnoi zakhvoriuvanosti ta smertnosti v umovakh perinatalnoho tsentru ta shliakhy ii znyzhennia [Analysis of perinatal morbidity and mortality in conditions of perinatal center and ways of its reduction]. *Science Rise*, 1, 3 (18), 37-43 [in Ukrainian].
7. Aylamazzyana, E.K. (2011). *Akusherstvo. Natsionalnoe rukovodstvo (+CD-ROM) [Obstetrics. National Manual (+CD-ROM)]*. Moscow: GEOTAR-Media [in Russian].
8. Belkaniya, G.S. (1982). Funktsionalnaya sistema antigravitatsii. Problemy kosmicheskoy biologii [Functional anti-

gravity system. Problems of space biology]. Moscow: Nauka (Iz-vo Akademii Nauk SSSR) [in Russian].

9. Konkov, D.G., Belkaniia, H.S., & Pisareva, S.P. (2001). Antropofiziologichna osnova krovoobihu u vahitnykh. Typologichna kharakterystyka i dynamika krovoobihu pry fiziologichnii vahitnosti [Anthropophysiological basis of blood circulation in pregnant women. Typological characteristic and dynamics of blood circulation during physiological pregnancy]. *Visnyk Vinnytskoho derzhavnoho medychnoho universytetu – Bulletin of the Vinnytsia State Medical University*, 5, 1, 23-28 [in Ukrainian].

10. Zaporozhan, V.M., Halych, S.R., & Konkov, D.H. (2012). Deklaratsiinyi patent na korysnu model № 71862 AUkraina, MPK G01N33/48. Sposib doklinichnoi diahnozyky hestatsiinoi endoteliopatii № U 201201377; Zaiavl. 09.02.2012; Opubl. 25.07.2012 [Declarative patent for utility model No. 71862 AUkraina, IPC G01N33/48. Method of preclinical diagnostics of gestational endotheliopathy No. U 201201377; Declared 02/09/2012; Published by 25.07.2012]. [in Ukrainian].

11. Clavel, G., Bessis, N., Lemeiter, D., Fardellone, P., Mejjad, O., Ménard, J.F., ... & Boissier, M.C. (2007). Angiogenesis markers (VEGF, soluble receptor of VEGF and angiopoietin-1) in very early arthritis and their association with inflammation and joint destruction. *Clin. Immunol.*, 124 (2), 158-164.

12. Makukh, G.V., Zastavna, D.V., & Tirkus, M.Ya. Pat. 32044 UA, MPK G01N33/49 (2006.01) Sposib vydilennia DNK z leikotsitiv peryferiinoi krovi / Makukh H.V., Zastavna D.V., Tirkus M.Ya., zaiavnyk DU "Instytut spadkovoї patolohii AMNU". № u200801896; zaiavl. 14.02.2008; opubl. 25.04.2008, Biul. №8. – 32044 UA, IPC G01N33 / 49 (2006.01) Method of DNA extraction from peripheral blood leukocytes. The applicant of the Institute of Hereditary Pathology AMNU. No. u200801896; stated. 02/02/2008; published April 25, 2008, Bul. No. 8 [in Ukrainian].

13. Watson, C.J., Webb, N.J., Bottomley, M.J., & Brenchley, P.E. (2000). Identification of polymorphism within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine*, 12, 1232-1235.

14. Melenchuk, L.M. (2015). Informatsiinyi lyst pro novovvedennia v sferi okhorony zdorovia № 1. Alhorytm profilaktyky perynatalnoi patolohii u vahitnykh zhinok z anemiiem ta infektsiynymy urazhenniamy sechovidilnoi systemy; zaiavl.14.02.2014; opubl. 2015 [Information letter on innovations in the sphere of public health № 1. Algorithm for prophylaxis of perinatal pathology in pregnant women with anemia and infectious lesions of the urinary system; stated 14.2.2014; released on 2015] [in Ukrainian].

Отримано 04.03.19

©О. М. Павловська, К. М. Павловська, Ж. О. Краснова
Одеський національний медичний університет

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ГЕМОРОЮ У ПОРОДІЛЬ

Мета дослідження – дослідити ефективність різних схем медикаментозного лікування при виникненні зовнішнього геморою у породіль.

Матеріали та методи. Було обстежено 48 жінок віком 28–45 років з діагностованим зовнішнім гемороєм у післяпологовому періоді. Породіль було розділено на дві групи залежно від призначеного медикаментозного лікування. Пацієнтки I групи отримували комплексну медикаментозну терапію, до складу якої було включено пребіотик («Дуфалак»), ангиопротектор/венотонік («Нормовен») та ректальні антигемороїдальні супозиторії («Натальсид»). Породіллі II групи отримували монотерапію у вигляді ректальних антигемороїдальних супозиторіїв («Натальсид»). Також під час лікування обов'язково рекомендували дотримання певних правил харчування. Усім пацієнткам проводили рутинне клініко-лабораторне обстеження. Контроль ефективності лікування здійснювали через 7 та 14 днів. Також проводили динамічне спостереження протягом 12 місяців для аналізу тривалості лікувального ефекту та фіксації рецидивів зовнішнього геморою в обстежених пацієнток.

Результати дослідження та їх обговорення. Покращення загального стану, самопочуття та нівелювання основних клінічних ознак зовнішнього геморою після 7-денного лікування відмітила переважна більшість жінок I групи – 83,3 % та 62,5 % породіль II групи, які отримували монотерапію. Після двотижневого курсу терапії цей показник становив 95,8 % та 75,0 % відповідно. При проведенні проспективного аналізу встановлено, що при застосуванні лише препаратів локальної дії рецидиви захворювання протягом року фіксувалися в 16,7 % випадків. У групі жінок, яким була рекомендована медикаментозна корекція, яка впливала на різні патогенетичні ланки формування даного захворювання прямої кишки, цей показник склав лише 4,2 %.

Висновки. При заостренні або виникненні зовнішнього геморою в жінок у післяпологовому періоді прогностично виправданим та раціональним є призначення саме комплексної медикаментозної терапії. Важливо не тільки нівелювати локальні прояви даної патології прямої кишки, але впливати на різні патогенетичні складові її формування. Так, фізіологічна санація та стимуляція перистальтичної активності кишечника за допомогою пребіотиків, призначення ангиопротекторів/венотоніків системної дії загалом сприяють досягненню довготривалої ремісії захворювання. Застосування при зовнішньому геморої лише препаратів з локальною дією має позитивний, проте іноді короткотривалий лікувальний ефект.

Ключові слова: післяпологовий період; ускладнення післяпологового періоду; зовнішній геморої; медикаментозна корекція геморою.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗНЫХ СХЕМ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУЖНОГО ГЕМОРОЯ У РОДИЛЬНИЦ

Цель исследования – изучить эффективность разных схем медикаментозного лечения при формировании наружного геморроя у родильниц.

Материалы и методы. Было обследовано 48 женщин в возрасте 28–45 лет с диагностированным наружным геморроем в послеродовом периоде. Родильницы были разделены на две группы в зависимости от схемы медикаментозной коррекции. Пациентки I группы получали комплексную терапию, в состав которой были включены пребиотик («Дуфалак»), ангиопротектор/венотоник («Нормовен») и ректальные антигеморроидальные суппозитории («Натальсид»). Пациентки II группы получали монотерапию в виде ректальных антигеморроидальных свечей («Натальсид»). Также во время лечения настоятельно рекомендовалось соблюдение определенной диеты. Всем родильницам было проведено рутинное клинико-лабораторное обследование. Контроль эффективности лечения проводили через 7, 14 дней. Также осуществляли динамическое наблюдение в течение 12 месяцев для анализа продолжительности лечебного эффекта и фиксации возможных рецидивов наружного геморроя в обследованных пациенток.

Результаты исследования и их обсуждение. Улучшение общего состояния, самочувствия и нивелирование основных клинических проявлений наружного геморроя после 7-дневного лечения отметило подавляющее большинство женщин I группы – 83,3 % и 62,5 % родильниц II группы, которые получали монотерапию. После двухнедельного курса терапии этот показатель был 95,8 % и 75,0 % соответственно. При проведении проспективного анализа установлено, что при назначении только препаратов локального действия рецидивы заболевания в течение года фиксировались в 16,7 % случаев. В группе пациенток, которым была рекомендована схема лечения, корректирующая основные патогенетические механизмы формирования данной патологии прямой кишки, этот показатель составил лишь 4,2 %.

Выводы. При обострении или возникновении наружного геморроя у женщин в послеродовом периоде прогностически наиболее оправданным и рациональным является назначение именно комплексной медикаментозной терапии. Важно не только устранить локальные проявления данной патологии прямой кишки, но и скорректировать различные патогенетические механизмы ее формирования. Так, физиологическая санация и стимуляция перистальтической активности кишечника с помощью пребиотиков, назначение ангиопротекторов/венотоников системного действия в целом способствуют достижению долговременной ремиссии заболевания. Применение же при наружном геморрое только препаратов локального действия имеет положительный, однако подчас кратковременный лечебный эффект.

Ключевые слова: послеродовой период; осложнения послеродового периода; наружный геморрой; медикаментозная коррекция геморроя.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFICACY OF DIFFERENT SCHEMES OF DRUG CORRECTION OF EXTERNAL HEMORRHOIDS IN PUERPERAS

The aim of the study – to learn the efficacy of different schemes of drug treatment in the formation of external hemorrhoids in puerperas.

Materials and Methods. We examined 48 women aged 28–45 years with diagnosed external hemorrhoids in the postpartum period. The puerperas were divided into two groups depending on the scheme of drug correction. The patients of the group I received complex therapy, which included a prebiotic (Dufalac), an angioprotector/venotonic (Normoven), and rectal antihemorrhoidal suppositories (Natalcid). The patients in the group II received monotherapy in the form of rectal antihemorrhoidal suppositories (Natalcid). It was also strongly recommended to follow a certain diet during treatment. All puerperas underwent routine clinical and laboratory examination. Monitoring the effectiveness of treatment was performed in 7, 14 days. Dynamic follow-up was also carried out for 12 months to analyze the duration of the therapeutic effect and fix possible recurrences of external hemorrhoids in the examined patients.

Results and Discussion. Improvement of the general condition, well-being and elimination of the main clinical manifestations of external hemorrhoids after 7 days of treatment was noted by the overwhelming majority of women in the group I – 83.3 % and 62.5 % of puerperas in the group II who received monotherapy. After a two-week course of therapy, this index was 95.8 % and 75.0 %, respectively. When conducting a prospective analysis, it was established that when prescribing only drugs of local action, recurrences of the disease were recorded in 16.7 % of cases during a year. In the group of patients who were recommended a treatment regimen that corrects the main pathogenetic mechanisms of the formation of this pathology of the rectum, this figure was only 4.2 %.

Conclusions. In exacerbation or the occurrence of external hemorrhoids in women in the postpartum period, the administration of the complex drug therapy is the most reasonable and rational. It is important not only to eliminate the local manifestations of this pathology of the rectum, but also to correct the various pathogenetic mechanisms of its formation. Thus, physiological sanitation and stimulation of the intestinal peristaltic activity with the help of prebiotics, the appointment of systemic angioprotectors/venotonics, generally contribute to the achievement of long-term remission of the disease. The use of only local preparations with external hemorrhoids has a positive, however, sometimes short-term therapeutic effect.

Key words: postpartum period; postpartum complications; external hemorrhoids; drug correction of hemorrhoids.

ВСТУП. За даними сучасних клінічних досліджень, геморої у жінок є найбільш поширеним колопроктологічним захворюванням [1]. Це обумовлено не тільки значною кількістю тригерних факторів, але й певними своєрідними анатомічними особливостями прямої кишки. Відомо, що під слизовою оболонкою прямої кишки розташоване венозне (гемороїдальне, кавернозне) сплетення, яке фіксоване до стінок анального каналу зв'язкою Паркса і/або м'язом Трейца. При тривалому порушенні відтоку крові судини гемороїдального сплетення поступово втрачають еластичність, розширюються та випинаються під слизову оболонку. Згодом відбувається опущення самої ректальної слизової оболонки, що супроводжується посиленням венозного стазу, ініціацією гіперпластичних процесів у дистальному відділі кишки та анусі [2].

Основними пусковими моментами формування геморою у жінок є хронічні закрепи та малорухливий спосіб життя [3, 4]. Проте саме вагітність й пологи найчастіше сприяють формуванню даної колопроктологічної проблеми ще в молодому віці [5]. Так, із перших тижнів вагітності фізіологічна гіперпрогестеронемія обумовлює зниження тону гладком'язових клітин середньої оболонки венозних судин. Згодом, зі збільшенням терміну гестації, вагітна матка стискає нижню порожнисту вену, тазові вени, венозні сплетення, а також безпосередньо стінки прямої кишки. Під час пологів, особливо довготривалих, у роділлі значно підвищується внутрішньочеревний тиск, тому ризик виникнення геморою або його загострення в післяпологовому періоді значно зростає. За результатами багатоцетрових досліджень, геморої діагностуються у 28–37 % вагітних й 41–50 % породіль [6, 7].

Під час вагітності формування або загострення геморою супроводжується неприємними відчуттями, значним дискомфортом, порушенням спорожнення кишечника, що у більшості випадків потребує призна-

чення відповідної медикаментозної терапії. Слід зазначити, що на сучасному етапі розвитку фармакології переважна більшість цих препаратів не відноситься до бажаної категорії «А» за впливом на вагітність, коли «не існує ризику в контрольованих дослідженнях людини». На жаль, ліки, що пропонуються при цій патології, у більшості випадків відносяться до категорії «В», іноді навіть «С», отже, становлять певну небезпеку для плода. З другого боку, вельми небезпечними можуть бути й ускладнення геморою. Зокрема, безпосередніми наслідками захворювання є тріщини та нориці прямої кишки, тромбоз гемороїдальних вузлів, парапроктит, анальний поліпоз, які обумовлюють широкий спектр щоденних неприємних відчуттів, іноді виразний, нестерпний біль при дефекації, сприяють виникненню та поширенню запальних процесів в органах малого таза, а також при тривалому перебігу й ігноруванні проблеми нерідко ініціюють процеси малігнізації [8, 9].

Отже, геморої – це дуже делікатна й досить специфічна хвороба, яка може значно погіршувати загальне самопочуття жінки, знижувати якість її повсякденного життя та мати іноді невіправні наслідки, тому потребує своєчасної діагностики, ефективного лікування та ретельного самоконтролю з боку жінки.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – дослідити ефективність різних схем медикаментозного лікування при виникненні зовнішнього геморою у породіль.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Було обстежено 48 породіль віком 28–45 років з клінічними ознаками зовнішнього геморою.

Діагноз виставляли на підставі скарг породіллі на дискомфорт у ділянці анального отвору, свербіж, відчуття наявності стороннього тіла у прямій кишці та/або неповного випорожнення, наявність слизу та/або кров'яних виділень у калових масах. При огляді – подразнення навколо

ануса, припухлість й гіперемія, наявність характерних, набрякових гемороїдальних вузлів ціанотичного кольору.

Пацієнток було розділено на дві групи:

I група – 24 пацієнтки, які страждали від проявів зовнішнього геморою та отримували комплексну медикаментозну терапію, до складу якої увійшли «Нормовен», «Дуфалак» та «Натальсид».

II група – 24 жінки, яким у післяпологовому періоді у зв'язку із діагностуванням зовнішнього геморою призначали монотерапію у вигляді ректальних антигемороїдальних супозиторіїв «Натальсид».

«Нормовен» (виробник ЗАТ «Київський вітамінний завод», м. Київ, Україна) – ангіопротективний, капіляростабілізуючий, протинабряковий, протизапальний засіб, основними діючими інгредієнтами є діосмін (450 мг) та гесперидин (50 мг). Препарат стабілізує лізосомальні мембрани, гальмує вивільнення аутолітичних клітинних ферментів, що розщеплюють протеоглікани, зменшує патологічно підвищену судинно-тканинну проникність і ламкість капілярів, попереджує транскапілярну фільтрацію низькомолекулярних білків, електролітів і води у міжклітинний простір, попереджує венозний застій та тромбоз, підвищує тонус венозної стінки. Препарат призначали по 2 таблетки тричі на день протягом перших 4 діб, 2 таблетки двічі на день протягом наступних 3 діб, потім по 1 таблетці двічі на день протягом 2 місяців.

«Дуфалак» (виробник компанія «Solvay Pharmaceuticals», Нідерланди) – пребіотик, основним діючим інгредієнтом якого є лактулоза. Відомо, що метаболіти лактулози є ідеальними живильними речовинами для біфідо- й лактобактерій, знижують рН вмісту товстої кишки до слабо кислих значень, підвищують осмотичний тиск у її просвіті. Загалом це сприяє, по-перше, елімінації потенційно патогенної мікрофлори, токсинів, отже, санації кишечника. По-друге, обумовлює розм'якшення та збільшення об'єму хімусу, стимуляцію перистальтичної активності, що клінічно супроводжується м'якою проносною дією, без виникнення спазмів та водно-електролітних порушень, що має винятково важливе значення у післяпологовому періоді зокрема. «Дуфалак» призначали по 15–20 мл 3 рази на добу протягом 14 днів.

Активною діючою речовиною ректальних супозиторіїв «Натальсид» є натрію альгінат – природний полісахарид, який отримують з бурих морських водоростей. Препарат має виразні протизапальні, регенеруючі, кровоспинні й тонізуючі властивості, ефективний для лікування геморою різної етіології. Призначали по 1 супозиторію двічі на добу. Курс лікування складав 14 днів.

Побічних ефектів медикаментозної терапії під час лікування у пацієнток обох груп не спостерігали.

Ключовим компонентом лікувальних заходів було також дотримання породіллями й певної дієти. Пацієнткам рекомендували вживати достатню кількість рідини (не менше 1,5–2 літрів на добу): морси, соки з темних ягід, узвар, легкий чай і кисло-молочні суміші, збагачені корисною мікрофлорою (лакто- і біфідобактеріальні культури). Хліб – лише виготовлений із борошна грубих сортів і висівковий, злегка підсохлий. Серед круп'яних виробів віддавали перевагу перловці, гречці, ячневій крупі. Вживання пісних м'ясних (курятину, кролятина, індичатина) і рибних (судак, лобань, камбала) страв було допустимо, проте без застосування спецій. Овочі можна

було вживати будь-які, але перевагу віддавали буряку, кабачкам, гарбузу, моркві, броколі, цвітній, брюссельській капусті, огіркам і помідорам, як у свіжому, так і в дієтично приготованому вигляді (на парі, тушкованим, запеченим). Окремо рекомендували морську капусту у вигляді салатів і гарнірів до страв. З фруктів – ківі, хурма, яблука, банани, абрикоси, сливи, а також різні сухофрукти.

Усім пацієнткам у післяпологовому періоді проводили рутинне клініко-лабораторне обстеження та медикаментозне лікування згідно з наказами МОЗ України.

Для обробки результатів дослідження використовували метод варіаційної статистики і непараметричні методи за допомогою програм «Excel–2000» і «Statistica for Windows v.6.0».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Важливою метою нашого дослідження було проведення ретельного аналізу можливих тригерних моментів виникнення зовнішнього геморою у післяпологовому періоді. Цікавим виявився той факт, що у 13 (27,1 %) жінок ознаки хвороби вперше маніфестували вже після перших (даних) пологів. У 28 (58,3 %) породіль наявні пологи були другими або третіми, у 7 (14,6 %) – четвертими та більше. Це свідчить про те, що навіть перша вагітність і пологи є вагомим фактором ризику формування даної патології прямої кишки, отже, потребує уваги з боку пацієнтки та лікаря й проведення належних профілактичних заходів.

Слід зазначити, що значущими чинниками формування геморою в обстежених породіль виявилися щоденна тривала сидяча/стояча робота (45,8 %) та малорухливий сучасний спосіб життя (37,5 %). Переважна більшість жінок саме їх визнала першорядними, також пов'язуючи з ними й наявність частих закрепів до та під час вагітності (табл. 1).

Також необхідно підкреслити, що варикозна хвороба була діагностована у значної кількості пацієнток – 26 (54,2 %), отже, у кожної другої. Під час анкетування нами була виявлена й прихильність багатьох жінок до вживання гострих, жарених, жирних страв (43,8 %). На шкідливі звички (куріння, вживання алкогольних напоїв до та під час вагітності) вказали 11 (22,9 %) породіль.

Наступним кроком нашого клінічного дослідження було визначення ефективності запропонованих схем лікування та проведення порівняльного аналізу. Покращення загального стану, самопочуття та нівелювання проявів зовнішнього геморою після 7 днів лікування відмітила переважна більшість породіль I групи, яким призначили комплексну медикаментозну терапію, – 20 (83,3 %). У пацієнток, що отримували монотерапію у вигляді ректальних антигемороїдальних супозиторіїв за той самий проміжок часу, ефективним лікування визначили 15 (62,5 %) жінок (табл. 2). Приблизно 30 % пацієнток II групи після тижневого курсу лікування скаржилися на певний дискомфорт і свербіж у ділянці анального отвору, неприємні відчуття під час спорожнення кишечника, схильність до закрепів.

Проведене анкетування та огляд через 14 днів після розпочатої медикаментозної корекції довели доцільність призначення саме комбінованої терапії зовнішнього геморою, яка передбачає застосування ангіопротекторів/венотоніків, пребіотиків та локально діючих протизапальних, регенеруючих й кровоспинних засобів. Отже, серед пацієнток I групи через 2 тижні лише одна жінка вказала на наявність періодичного дискомфорту в ділянці аноректальної зони. Обстежені жінки II групи також відмітили

позитивну динаміку лікування, проте приблизно 20 % пацієнок не оцінили свій стан як абсолютно здоровий.

Кінцевим завданням нашого проспективного дослідження було фіксація випадків рецидиву зовнішнього геморою через два проміжки часу – через 6 та 12 місяців (табл. 3).

Визначено, що призначення комплексної медикаментозної терапії зовнішнього геморою, що виник після пологів, є доцільним, ефективним та довготривалим. При застосуванні лише антигемороїдальних препаратів з локальним ефектом дії можливі рецидиви захворювання протягом року в 16,7 % випадків.

Таблиця 1. Анамнестичні дані пацієнок із загостренням геморою у післяпологовому періоді (n=48)

Малорухливий спосіб життя	37,5 % (18)
Надмірні фізичні навантаження	2,1 % (1)
Щоденна сидяча або стояча робота	45,8 % (22)
Паритет (2 та більше пологів в анамнезі)	72,9 % (35)
Обтяжений сімейний анамнез	12,5 % (6)
Варикозна хвороба	54,2 % (26)
Ожиріння	14,6 % (7)
Хронічні закрепи	64,6 % (31)
Синдром подразненого кишечника	4,2 % (2)
Запальні або пухлинні процеси органів малого таза	10,4 % (5)
Куріння до та під час вагітності	22,9 % (11)
Вживання алкоголю до та під час вагітності	6,25 % (3)
Вживання гострої, жареної, жирної їжі	43,8 % (21)

Таблиця 2. Динаміка клінічної ефективності медикаментозної терапії

Клінічні ознаки хвороби	I група (n=24)		II група (n=24)	
	7 днів лікування	14 днів лікування	7 днів лікування	14 днів лікування
Дискомфорт у ділянці анального отвору	4 (16,7 %)	1 (4,2 %)	8 (33,3 %)	5 (20,8 %)
Свербіж	4 (16,7 %)	0	4 (16,7 %)	2 (8,3 %)
Відчуття неповного випорожнення кишечника	0	0	9 (37,5 %)	6 (25 %)
Наявність слизу та/або кров'яних виділень у калових масах	3 (12,5 %)	0	3 (12,5 %)	0

Таблиця 3. Оцінка ефективності лікування через 6 та 12 місяців

Показник	I група (n=24)		II група (n=24)	
	6 місяців	12 місяців	6 місяців	12 місяців
Відсутність рецидиву	24 (100 %)	23 (95,8 %)	21 (87,5 %)	20 (83,3 %)
Загострення геморою	0	1 (4,2 %)	3 (12,5 %)	4 (16,7 %)

ВИСНОВКИ. 1. При загостренні або виникненні зовнішнього геморою в жінок у післяпологовому періоді прогностично виправданим та раціональним є призначення саме комплексної медикаментозної терапії. Важливо не тільки нівелювати локальні прояви даної патології прямої кишки, але й впливати на різні патогенетичні складові її формування. Так, фізіологічна санація та стимуляція перистальтичної активності кишечника за допомогою таких безпечних і дієвих засобів, як пребіотики, призначення ангіопротекторів/венотоніків системної дії загалом сприяють досягненню довготривалої ремісії захворювання.

2. Застосування при зовнішньому геморої препаратів з локальною дією має позитивний лікувальний ефект у

достатньої кількості клінічних випадків, проте лише в короткотривалій перспективі. Отже, у порівняльному та прогностичному плані така схема є, безумовно, менш раціональною.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Дослідити особливості призначення комплексної медикаментозної терапії у вагітних жінок, що страждають від загострення геморою. Детально вивчити ефективність дієтотерапії для даної категорії пацієнок. Визначити дієвість профілактичних засобів під час вагітності. У межах отриманих результатів доповнити існуючі клінічні протоколи рекомендаціями щодо профілактики й своєчасної медикаментозної корекції даної патології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view / V. Lohsiriwat // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21 (31). – P. 9245–9252.
2. Jacobs D. Clinical practice. Hemorrhoids / D. Jacobs // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371 (10). – P. 944–9451.
3. Haemorrhoids and anal fissures during pregnancy and after childbirth: a prospective cohort study / T. Poskus, D. Buzinskienė, G. Drasutiene [et al.] // *BJOG.* – 2014. – Vol. 121(13). – P. 1666–1671.
4. Avsar A. F. Haemorrhoids during pregnancy / A. F. Avsar, H. L. Keskin // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2010. – Vol. 30(3). – P. 231–237.

REFERENCES

1. Lohsiriwat, V. (2015). Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. *World J. Gastroenterol.*, 21 (31), 9245-9252.
2. Jacobs, D. (2014). Clinical practice. Hemorrhoids. *N. Engl. J. Med.*, 371 (10), 944-951.
3. Poskus, T., Buzinskiene, D., Drasutiene, G., Samalavicius, N.E., Barkus, A., Barisauskiene, A., ... & Jakaitiene, A. (2014). Haemorrhoids and anal fissures during pregnancy and after childbirth: a prospective cohort study. *BJOG.*, 121 (13), 1666-1671.
4. Avsar, A.F., & Keskin, H.L. (2010). Haemorrhoids during pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol.*, 30 (3), 231-237.
5. Ahlund, S., Radestad, I., Zwedberg, S., Edqvist, M., & Lindgren, H. (2018). Haemorrhoids – A neglected problem faced by women after birth. *Sex Reprod. Healthc.* 18, 30-36.

5. Haemorrhoids – a neglected problem faced by women after birth / S. Ahlund, I. Radestad, S. Zwedberg [et al.] // *Sex Reprod. Healthc.* – 2018. – Vol. 18. – P. 30–36.
6. Abramowitz L. Management of hemorrhoid disease in the pregnant woman / L. Abramowitz // *Castroenterol. Clin. Biol.* – 2008. – Vol. 32. – P. 210–214.
7. Hemorrhoids in pregnancy / A. Staroselsky, A. A. Nava-Ocampo, S. Vohra, G. Koren // *Can Fam Physician.* – 2008. – Vol. 54 (2). – P. 189–190.
8. The significance of detailed examination of hemorrhoids during pregnancy / M. Gojnic, V. Dugalic, M. Papic [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 32 (3). P. 183–184.
9. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management / V. Lohsiriwat // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18 (17). – P. 2009–2017.

6. Abramowitz, L. (2008). Management of hemorrhoid disease in the pregnant woman. *Castroenterol. Clin. Biol.*, 32, 210-214.
7. Staroselsky, A., Nava-Ocampo, A.A., Vohra, S., & Koren, G. (2008). Hemorrhoids in pregnancy. *Can Fam. Physician.*, 54 (2), 189-190.
8. Gojnic, M., Dugalic, V., Papic, M., Vidakovic, S., Milicevic, S., & Pervulov, M. (2005). The significance of detailed examination of hemorrhoids during pregnancy. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 32 (3), 183-184.
9. Lohsiriwat, V. (2012). Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World J. Gastroenterol.*, 18 (17), 2009-2017.

Отримано 17.01.19

УДК 618.11-008.64-02-092-06:618.177-08:618.17-089.888.11
DOI 10.11603/24116-4944.2019.1.10201

©Г. В. Стрелко, Б. Айдін, В. В. Уланова, О. В. Малюта, Т. Г. Пісчана, Н. В. Короткевич,
М. Ю. Коробко

Медичний центр «Айвімед», Київ

ЗАСТОСУВАННЯ КАЛЬЦІЮ ІОНОФОРУ У ПАЦІЄНТОК ЗІ ЗНИЖЕНИМ РЕПРОДУКТИВНИМ ПРОГНОЗОМ У ПРОТОКОЛАХ ДРТ

Мета дослідження – вивчення ефективності використання Са іонофору в протоколах ЕКЗ – ICSI у пацієнток зі зниженим репродуктивним прогнозом.

Матеріали та методи. Проведено дослідження ефективності методики активації ооцитів у протоколах ЕКЗ – ICSI у пацієнток після як мінімум однієї невдалої спроби ДРТ. Застосовували ідентичні протоколи КСО. Результативність оцінювали, виходячи з ембріологічних (частота запліднення, дроблення ембріонів, відсоток бластуляції) і клінічних показників (частота настання вагітності).

Результати дослідження та їх обговорення. Застосування кальцію іонофору в момент проведення процедури ICSI дозволяє поліпшити відсоток запліднення ооцитів, відсоток дроблення, відсоток бластуляції. Це, у свою чергу, дозволило підвищити частоту настання вагітності в програмах ЕКЗ – ICSI.

Висновок. Поліпшення ембріологічних показників дозволило істотно поліпшити результати щодо частоти настання вагітності в жінок старшого репродуктивного віку зі зниженим прогнозом по настанню вагітності.

Ключові слова: контрольована стимуляція яєчників; корифолітропін альфа; Са іонофор; ЕКЗ; ICSI.

ПРИМЕНЕНИЕ КАЛЬЦИЯ ИОНОФОРА У ПАЦИЕНТОК СО СНИЖЕННЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ ПРОГНОЗОМ В ПРОТОКОЛАХ ВРТ

Цель исследования – изучение эффективности использования Са ионофора в протоколах ЭКО – ICSI у пациенток со сниженным репродуктивным прогнозом.

Материалы и методы. Проведено исследование эффективности методики активации ооцитов в протоколах ЭКО – ICSI у пациенток после как минимум одной неудачной попытки ВРТ. Применялись идентичные протоколы КСО. Результативность оценивалась, исходя из эмбриологических (частота оплодотворения, дробления эмбрионов, процент бластуляции) и клинических показателей (частота наступления беременности).

Результаты исследования и их обсуждение. Применение кальция ионофора в момент проведения процедуры ICSI позволяет улучшить процент оплодотворения ооцитов, процент дробления, процент бластуляции. Это, в свою очередь, позволило повысить частоту наступления беременности в программах ЭКО – ICSI.

Вывод. Улучшение эмбриологических показателей позволило существенно улучшить результаты по частоте наступления беременности у женщин старшего репродуктивного возраста со сниженным прогнозом по наступлению беременности.

Ключевые слова: контролируемая стимуляция яичников; корифоллитропин альфа; Са ионофор; ЭКО; ICSI.

THE USE OF CALCIUM IONOPHORE IN IVF – ICSI PROTOCOLS IN PATIENTS WITH A REDUCED REPRODUCTIVE PROGNOSIS

The aim of the study – to learn the effectiveness of the use of Ca ionophore in IVF – ICSI protocols in patients with a reduced reproductive prognosis.

Materials and Methods. A study was conducted of the effectiveness of the method of oocyte activation in ECO-ICSI protocols in patients after at least one unsuccessful attempt of ART. Identical CSR protocols were used. Effectiveness was estimated on the basis of embryological (frequency of fertilization, embryo cleavage, percentage of blastulation) and clinical indicators (frequency of pregnancy).

Results and Discussion. The use of calcium ionophore at the time of the ICSI procedure allows to improve the percentage of oocyte fertilization, the percentage of cleavage, the percentage of blastulation. This, in turn, has increased the pregnancy rate in the IVF-ICSI treatment.

Conclusion. Improvement of embryological parameters allowed to significantly improve the results of the frequency of pregnancy in women of older reproductive age with a reduced prognosis for the occurrence of pregnancy.

Key words: controlled ovarian stimulation; corinollitropin-alpha; Ca ionophore; IVF; ICSI.

ВСТУП. Проблема безплідного шлюбу сьогодні є актуальною, як ніколи. В середньому, 15–20 % подружніх пар відчують труднощі з отриманням вагітності. Найбільш ефективним методом лікування безпліддя є екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ). Успіх процедури залежить від безлічі факторів, серед яких вік жінки, що визначає якість ооцитів, кількість яйцеклітин, якість сперматозоїдів. Велике значення мають також кваліфікація ембріологів і умови культивування ембріонів. Відповідно до стан-

дартів роботи IVF лабораторії, відсоток запліднення ооцитів повинен становити не менше 70 %. У більшості випадків запліднення здійснюють шляхом введення одиночного сперматозоїда в цитоплазму ооцита (ICSI), при цьому відсоток запліднення повинен становити не менше 80–85 % [1]. На жаль, все ще трапляється повна відсутність запліднення (в 1–3 % всіх циклів) або його зниження (відсоток запліднених ооцитів становить менше 50 %). В такому випадку істотно знижуються шанси на

отримання ембріонів, які досягли стадії бластоцисти, що може призвести до відсутності вагітності і повторюватися протягом наступних спроб [2, 3]. Зниження запліднення або його відсутність може бути пов'язано з недостатністю активації ооцитів [3–5]. Причинами недостатності активації ооцита після запліднення можуть бути: порушення деконденсації хроматину головки сперматозоїда, передчасна конденсація хроматину сперматозоїдів, дефекти веретена або дефекти сперми і неправильна техніка ін'єкції сперматозоїда [6]. Крім того, невдача запліднення може бути викликана низькою життєздатністю, поганою рухливістю і морфологією (тератозооспермія, особливо глобозооспермія) сперматозоїдів [7–9].

Основним регуляторним механізмом активації ооцитів ссавців є підвищення концентрації іонів кальцію в ооплазмі в результаті злиття мембрани головки сперматозоїда з оолемою. Така послідовність подій характерна для класичного ЕКЗ, тоді як при ICSI внутрішньоцитоплазматичне підвищення концентрації кальцію відбувається безпосередньо під час ін'єкції сперматозоїда в цитоплазму ооцита. Джерелом кальцію при цьому виступає культуральне середовище [10]. Даний механізм є тригером процесу запліднення. Подальші коливання внутрішньоцитоплазматичної концентрації кальцію є результатом вивільнення з головки сперматозоїда фосфоліпази С дзета (PLCz) в ооплазму і відіграють ключову роль у подальшому розвитку ембріона [11, 12].

Слід зазначити, що вищеописаний механізм активації реалізується за умови остаточного дозрівання ооцитів, результатом якого є зрілість ооплазми та її здатність генерувати коливання кальцію. Зрілість цитоплазми ооцита є ключовим фактором для успішного запліднення [13]. Таким чином, при заплідненні, активація ооцита реалізується завдяки його здатності генерувати коливання рівнів кальцію у цитоплазмі у відповідь на PLCz сперматозоїда [14].

На даний момент існує кілька описаних у літературі підходів для штучної стимуляції підвищення концентрації кальцію в ооплазмі, серед яких механічні, електричні та хімічні стимули [15–17]. В даному дослідженні, як хімічну стимуляцію, ми використовували іонофор кальцію – кальциміцин (A23187), механізм дії якого полягає в здатності вбудовуватися в мембрану ооцита, дозволяючи іонам кальцію проникати в ооплазму завдяки градієнту концентрації.

Таким чином, з огляду на роль Ca в процесах запліднення і розвитку ембріона, основною **метою даного дослідження** був порівняльний аналіз результативності програм ЕКЗ у пацієнтів з одним і більше невдалим протоколом в анамнезі порівняно з застосуванням іонофору. Аналізували такі показники, як кількість ооцитів, ступінь їх зрілості, відсоток запліднення і дроблення, частка ембріонів з наявністю фрагментації, відсоток виходу бластоцист і частота настання вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Для вирішення поставленої мети було проспективно обстежено 45 жінок із безпліддям. Показаннями до включення жінок у дослідження

були невдалі протоколи в анамнезі. З дослідження були виключені жінки з аномальним каріотипом, гострими запальними захворюваннями будь-якої локалізації на початок лікувальної програми ДРТ, вродженими вадами розвитку або набутими деформаціями порожнини матки, при яких неможлива імплантація ембріона і виношування вагітності, доброякісними пухлинами матки, що деформують порожнину матки і (або) вимагають оперативного лікування, злоякісними новоутвореннями будь-якої локалізації.

Клінічне обстеження пацієнок проводили за спеціально розробленою анкетною, яка включала насамперед детальний збір анамнестичних даних, стан менструальної і репродуктивної функції, гінекологічний і соматичний статус. Прогнозування відповіді яєчників на стимуляцію проводили шляхом визначення оваріального резерву, а саме за допомогою оцінки сонографічних і ендокринних показників на 2-й або 3-й день спонтанного менструального циклу до початку контрольованої стимуляції яєчників. Саме сироватковий рівень АМГ показав кращу кореляцію з кількістю ооцитів порівняно з іншими предикторами оваріальної відповіді. Так, визначення рівня антимюллерового гормону проводилося методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з тест-системами Beckman Coulter (США).

Ультразвукове сканування проводили на апаратах PHILIPS ATL-HDI 4000, PHILIPS HD 11-XE. В процесі стимуляції суперовуляції проводили ультразвуковий моніторинг для динамічної оцінки зростання і дозрівання фолікулів у яєчниках (функціонально зрілий фолікул розмірами 18–20 мм), приросту ендометрія. Ультразвукову діагностику вагітності виконували на 21 день після перенесення ембріона з контролем серцебиття в терміні 6–7 тижнів.

Для контрольованої стимуляції яєчників використовували новий гормональний препарат для лікування безпліддя, що відноситься до нового класу рекомбінантних гонадотропінів пролонгованої дії, – корифолітропін альфа. Особливістю цієї молекули є вдвічі більший період напіввиведення порівняно зі стандартним рекомбінантним ФСГ. Ця властивість дозволяє ініціювати і підтримувати мультифолікулярний ріст протягом 7 днів після одноразової підшкірної ін'єкції. Згідно з даними літератури, корифолітропін альфа в дозі 150 мкг ініціює в середньому трохи більш сильну відповідь яєчників порівняно з добовою щоденною дозою ФСГ 200 МО, що дозволило використовувати препарат з метою контрольованої стимуляції яєчників у поганих відвідачів у поєднанні з додатковими дозами ФСГ і антагоністами гонадотропін-релізінг-гормону для спрощення дизайну схеми стимуляції, мінімізації кількості ін'єкцій і укорочення тривалості стимуляції (табл. 1).

Для підготовки клітин і проведення процедури ICSI були використані середовища виробництва Sage, Global, Origio та Irvine Scientific. Клітини отримували шляхом трансвагінальної аспірації фолікулів. Збір ооцитів проводили в стерильних умовах під ламінарною шафою при дотриманні відповідного температурного режиму (37 °С). Ооцит-кумулясні комплекси поміщали в середовище

Таблиця 1. Схеми призначення корифолітропіну альфа

Елонва, мкг	Додатковий ФСГ, МО	Антагоніст ГнРГ
150	200–300	Стандартно з 6-го дня стимуляції або за наявності фолікула >14 мм

для збору ооцитів (Global Collect). Після відмивання ооцит-кумуляси комплекси витримували 1–2 години в культивативних середовищах при концентрації CO₂ в атмосфері 6 % і температурі 37 °С до моменту денудації.

Для очищення ооцитів від клітин кумулюса використовували гіалуронідазу (Irvine Scientific). Для запобігання пошкодженню яйцеклітини використовували піпетки з відповідним розміром просвіту, уникаючи занадто енергійного піпетування. Після денудації ооцити ретельно промивали, щоб видалити залишки гіалуронідази. Стадію зрілості ооцитів протоколювали. Денудація проводилася через певний час після введення тригера фінального дозрівання (35–36 годин). З огляду на те, що денудовані ооцити більш чутливі до змін рН, процедура ICSI проводилася відразу після денудації. Як середовище для проведення процедури ICSI використовували середовище з додаванням NEPES (Sage, «Quinn's Advantage Medium»). Запліднюють тільки ооцити на стадії MII. Морфологію ооцитів оцінювали додатково. Гігантські ооцити або ооцити з морфологічними аномаліями полярного тіла не запліднюються. Для запліднення використовували морфологічно нормальні, рухливі сперматозоїди. Ін'єкцію проводили далеко від полярного тіла ооцита.

Чашки з краплями середовища, що містить іонофор кальцію, готували за 3–4 години до початку процедури ICSI і містили в інкубатор для врівноваження при концентрації CO₂ в атмосфері 6 %. Безпосередньо після завершення процедури ICSI клітини витримували в середовищі з додаванням іонофору кальцію при концентрації CO₂ в атмосфері 6 % і температурі 37 °С (Gynemed, «GM508 Cult Active») протягом 15 хвилин. По закінченні інкубування клітини ретельно промивали в краплях культивативного середовища (Origio, «One step») і переносили в краплі

свіжого культивативного середовища того ж виробника для подальшого культивування при концентрації CO₂ в атмосфері 6 %, кисню 5 % і температурі 37 °С. Через 16–18 годин проводили оцінку запліднення, виходячи з наявності пронуклеусів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Отже, середній вік пацієнток досліджуваної групи склав (38,6±3,9) року. За індексом маси тіла, середній його показник у досліджуваних жінок склав (22,02±2,9) кг/м², тобто переважна більшість жінок мала нормальні показники маси тіла. З огляду на те, що порівняння проводилося в тих же пацієнток через кілька місяців, показники середнього віку і ІМТ не відрізнялися в групах.

Вивчення репродуктивної функції встановило, що первинне безпліддя спостерігалось у 32 (71,1 %) і вторинне – 13 (28,9 %). З огляду на те, що повторне проведення лікування проводилося в тих же пацієнток, структура безпліддя в групах була ідентичною: в 60 % випадків (n=27) було виявлено чоловічий фактор безпліддя, в 57,8 % – трубно-перитонеальний (n=26), в 20 % – знижений оваріальний резерв (n=9), в 13,3 % – безпліддя неясного генезу (n=6).

Ми проаналізували результат стимуляції, кількість отриманих ооцитів, дроблення ембріонів, а також показники вагітності та імплантації.

У таблиці 2 представлені дані результатів стимуляції в групах, і вони виявились ідентичними, адже протоколи КСО проводилися в одних і тих же пацієнток за стандартною схемою, описаною вище.

У таблиці 3 представлені дані щодо кількості отриманих ооцитів, ступеня їх зрілості, відсотка запліднення і бластуляції після використання Ca іонофору і без його застосування. Привертає увагу висока частота настання вагітності в досліджуваній групі.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика протоколів стимуляції

Показники	Група 1 N=45	Група 2 Ca іонофор N=45	P
Середній вік (років)	38,6±3,9	38,6±3,9	P>0,05
Середній індекс маси тіла (кг/м ²)	22,02±2,9	22,02±2,9	P>0,05
Середній АМГ	1,34±0,75	1,34±0,75	P>0,05
Середня тривалість безпліддя	5,77±4,21	5,77±4,21	P>0,05
Середня тривалість стимуляції	9,5±0,04	9,7±0,05	P>0,05
Середня додаткова доза ФСГ після 7 днів стимуляції (МО)	1242,86±119,35	1267,93±125,74	P>0,05

Таблиця 3. Ефективність застосування Ca іонофору в протоколах ДРТ

Показник	Без застосування Ca іонофору	Застосування Ca іонофору	P
Кількість ооцитів	11,0±3,8	10,7±4,5	P>0,05
M II	8,5±2,6	8,3±3,1	P>0,05
Запліднення 2pn, %	6,9±1,3 (81,3 %)	7,9±1,7 (96,54 %)	P>0,05
Дроблення, %	6,6±1,9 (77,7 %)	7,7±2,1 (92,3 %)	P>0,05
Кількість бластоцист, %	4,2±0,2 (49,2 %)	5,9±0,1 (71,3 %)	P<0,05
Кількість ембріонів на трансфер	1,6±0,5	1,4±0,7	P>0,05
Частота настання вагітності, %	0	26 57,8 %	P<0,05

Результати дослідження дозволяють зробити висновки про позитивний вплив використання кальцію іонофору в протоколах ДРТ. Важливу роль у результативності лікування відіграє якість ооцита і його здатність до активації в момент запліднення. З огляду на високий середній вік пацієнток, попередні невдалі протоколи ДРТ, передбачуваний прогноз настання вагітності у даної групи пацієнток був досить низьким. Істотне поліпшення ембріологічних показників, а саме частоти запліднення, дроблення, отримання ембріонів хорошої якості, а також частоти настання вагітності, дозволяє широко рекомендувати дану методику роботи з ооцитами.

ВИСНОВКИ. 1. Застосування кальцію іонофору в момент проведення процедури ICSI дозволяє поліпшити

відсоток запліднення ооцитів, відсоток дроблення, відсоток бластуляції.

2. Застосування кальцію іонофору дозволило отримати хороші результати у жінок старшого репродуктивного віку зі зниженим прогнозом по настанню вагітності.

3. Застосування даної методики може бути рекомендовано в повторних спробах ЕКЗ і у пацієнток зі зниженою якістю ооцитів.

4. Дана методика може бути рекомендована в якості рутинного методу роботи з ооцитами в програмах ДРТ.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. З метою визначення груп пацієнтів, де можливо очікувати особливі переваги від застосування даної методики, необхідне проведення широкомасштабних багатоцентрових рандомізованих досліджень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. ICSI: where we have been and where we are going / G. D. Palermo, Q. V. Neri, T. Takeuchi, Z. Rosenwaks // *Semin. Reprod. Med.* – 2009. – Vol. 27. – P. 191–201.

2. Aetiology of failed and abnormal fertilization after intracytoplasmic sperm injection / S. P. Flaherty, D. Payne, N. J. Swann, C. D. Matthews // *Hum. Reprod.* – 1995. – Vol. 10. – P. 2623–2629.

3. Flaherty S. P. Fertilization failures and abnormal fertilization after intracytoplasmic sperm injection / S. P. Flaherty, D. Payne, C. D. Matthews // *Hum. Reprod.* – 1998. – Vol. 13 (Suppl. 1). – P. 155–164.

4. Analysis of 76 total fertilization failure cycles out of 2732 intracytoplasmic sperm injection cycles / H. Tournaye, J. Smits, M. Camus // *Hum. Reprod.* – 1995. – Vol. 10. – P. 2630–2636.

5. Cytoskeletal organization defects and abortive activation in human oocytes after IVF and ICSI failure / V. Y. Rawe, S. B. Olmedo, F. N. Nodar [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2000. – Vol. 6. – P. 510–516.

6. Swain J. E. ART failure: oocyte contributions to unsuccessful Fertilization / J. E. Swain, T. B. Pool // *Hum. Reprod. Update.* – 2008. – Vol. 14. – P. 431–446.

7. Yanagida K. Complete fertilization failure in ICSI / K. Yanagida // *Hum. Cell.* – 2004. – Vol. 17. – P. 187–193.

8. Successful fertilization and pregnancy following ICSI and electrical oocyte activation / K. Yanagida, H. Katayose, H. Yazawa // *Hum. Reprod.* – 1999. – Vol. 14. – P. 1307–1311.

9. Yanagida K. Successful pregnancy after ICSI with strontium oocyte activation in low rates of fertilization / K. Yanagida, K. Morozumi, H. Katayose // *Reprod. Biomed. Online.* – 2006. – Vol. 13. – P. 801–806.

10. Tesarik J. The activity (calcium oscillator?) responsible for human oocyte activation after injection with round spermatids is associated with spermatid nuclei / J. Tesarik, C. Mendoza, E. Greco // *Fertil. Steril.* – 2000. – Vol. 74. – P. 1245–1247.

11. Flipping the switch: how a sperm activates the egg at fertilization / J. Parrington, L. C. Davis, A. Galione, G. Wessel // *Dev. Dyn.* – 2007. – Vol. 236. – P. 2027–2038.

12. Oocyte activation, phospholipase C zeta and human infertility / J. Kashir, B. Heindryckx, C. Jones [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2010. – Vol. 16. – P. 690–703.

13. Ajduk A. Cytoplasmic maturation of mammalian oocytes: development of a mechanism responsible for sperm-induced Ca²⁺ oscillations / A. Ajduk, A. Malagocki, M. Maleszewski // *Reprod. Biol.* – 2008. – Vol. 8. – P. 3–22.

14. Tesarik J. In vitro fertilization by intracytoplasmic sperm injection / J. Tesarik, C. Mendoza // *Bioessays.* – 1999. – Vol. 21. – P. 791–801.

15. Use of a modified intracytoplasmic sperm injection technique to overcome sperm-borne and oocyte-borne oocyte activation failures / J. Tesarik, L. Rienzi, F. Ubaldi [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2002. – Vol. 78. – P. 619–624.

16. Borges E. Jr. Artificial oocyte activation using calcium ionophore in ICSI cycles with spermatozoa from different sources / E. Jr. Borges, D. P. de Almeida Ferreira Braga, T. C. de Sousa Bonetti // *Reprod. Biomed. Online* – 2009. – Vol. 18. – P. 45–52.

17. Assisted oocyte activation is not beneficial for all patients with a suspected oocyte-related activation / F. Vanden Meerschaut, D. Nikiforaki, S. De Gheselle [et al.] // *Deficiency Human Reproduction.* – 2012. – Vol. 27, No.7. – P. 1977–1984.

REFERENCES

1. Palermo, G.D., Neri, Q.V., Takeuchi, T., & Rosenwaks, Z. (2009). ICSI: where we have been and where we are going. *Semin. Reprod. Med.*, 27, 191-201.

2. Flaherty, S.P., Payne, D., Swann, N.J., & Matthews, C.D. (1995). Aetiology of failed and abnormal fertilization after intracytoplasmic sperm injection. *Hum. Reprod.*, 10, 2623-2629.

3. Flaherty, S.P., Payne, D., & Matthews, C.D. (1998). Fertilization failures and abnormal fertilization after intracytoplasmic sperm injection. *Hum. Reprod.*, 13 (Suppl. 1), 155-164.

4. Liu, J., Nagy, Z., Joris, H., Tournaye, H., Smits, J., Camus, M., Devroey, P., & Van Steirteghem A. (1995). Analysis of 76 total fertilization failure cycles out of 2732 intracytoplasmic sperm injection cycles. *Hum. Reprod.*, 10, 2630-2636.

5. Rawe, V.Y., Olmedo, S.B., Nodar, F.N., Doncel, G.D., Acosta, A.A., & Vitullo, A.D. (2000). Cytoskeletal organization defects and abortive activation in human oocytes after IVF and ICSI failure. *Mol. Hum. Reprod.*, 6, 510-516.

6. Swain, J.E., & Pool, T.B. (2008). ART failure: oocyte contributions to unsuccessful fertilization. *Hum. Reprod. Update*, 14, 431-446.
7. Yanagida, K. (2004). Complete fertilization failure in ICSI. *Hum. Cell*, 17, 187-193.
8. Yanagida, K., Katayose, H., Yazawa, H., Kimura, Y., Sato, A., Yanagimachi, H., & Yanagimachi, R. (1999). Successful fertilization and pregnancy following ICSI and electrical oocyte activation. *Hum. Reprod.*, 14, 1307-1311.
9. Yanagida, K., Morozumi, K., Katayose, H., Hayashi, S., & Sato, A. (2006). Successful pregnancy after ICSI with strontium oocyte activation in low rates of fertilization. *Reprod. Biomed. Online*, 13, 801-806.
10. Tesarik, J., Mendoza, C., & Greco, E. (2000). The activity (calcium oscillator?) responsible for human oocyte activation after injection with round spermatids is associated with spermatid nuclei. *Fertil. Steril.*, 74, 1245-1247.
11. Parrington, J., Davis, L.C., Galione, A., & Wessel, G. (2007). Flipping the switch: how a sperm activates the egg at fertilization. *Dev. Dyn.*, 236, 2027-2038.
12. Kashir, J., Heindryckx, B., Jones, C., De Sutter, P., Parrington, J., & Coward, K. (2010). Oocyte activation, phospholipase C zeta and human infertility. *Hum. Reprod. Update*, 16, 690-703.
13. Ajduk, A., Malagocki, A., & Maleszewski, M. (2008). Cytoplasmic maturation of mammalian oocytes: development of a mechanism responsible for sperm-induced Ca²⁺ oscillations. *Reprod. Biol.*, 8, 3-22.
14. Tesarik, J., & Mendoza, C. (1999). In vitro fertilization by intracytoplasmic sperm injection. *Bioessays*, 21, 791-801.
15. Tesarik, J., Rienzi, L., Ubaldi, F., Mendoza, C., & Greco, E. (2002). Use of a modified intracytoplasmic sperm injection technique to overcome sperm-borne and oocyte-borne oocyte activation failures. *Fertil. Steril.*, 78, 619-624.
16. Borges, E.Jr., de Almeida Ferreira Braga, D.P., de Sousa Bonetti, T.C., Iaconelli, A.Jr., & Franco, J.G.Jr. (2009). Artificial oocyte activation using calcium ionophore in ICSI cycles with spermatozoa from different sources. *Reprod. Biomed. Online*, 18, 45-52.
17. Vanden Meerschaut, F., Nikiforaki, D., De Gheselle, S., Dullaerts, V., Van den Abbeel, E., Gerris, J., ... & De Sutter, P. (2012). Assisted oocyte activation is not beneficial for all patients with a suspected oocyte-related activation. *Deficiency Human Reproduction*, 27, 7, 1977-1984.

Отримано 04.03.19

©О. А. Франчук, М. О. Франчук

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

ЛІКУВАННЯ ПЕРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АДАПТОЛУ І СЕДАТИВНИХ ПРЕПАРАТІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Мета дослідження – досягнути високої ефективності і доброї переносимості препарату при лікуванні пацієнок із передменструальним синдромом із перевагою вегетосудинної і психопатологічної симптоматики.

Матеріали та методи. Ми провели клінічні спостереження при застосуванні адаптолу для лікування ПМС у 20 жінок і седативних рослинних препаратів (настойки валеріани, півонії, персену) – у 12 жінок. Адаптол є похідним двох метильованих фрагментів сечовини і, будучи похідним природних метаболітів організму, має високий ступінь біологічної доступності, велику широту терапевтичної дії, не викликає кумулятивних властивостей. Йому притаманний увесь спектр психотропних впливів, характерних для «традиційних» транквілізаторів, водночас позбавлений основних побічних реакцій, властивих похідним бензодіазепіну. Широта терапевтичного ефекту адаптолу зумовлена вегетостабілізуючою, антиоксидантною, м'якою ноотропною, антигіпоксичною, помірною транквілізуючою дією. Широта поєднання дії цього препарату дозволяє нормалізувати багато функцій організму, а також відновлювати розумову і фізичну працездатність пацієнтів.

Результати дослідження та їх обговорення. Нами проведено спостереження за 32 жінками, у яких діагностовано ПМС. Тривалість ПМС коливалася від одного до п'яти років. Нервово-психічні розлади у всіх обстежених характеризувалися великим поліморфізмом скарг. У клінічній картині домінували вегетосудинні розлади: припливи жару, головний біль, підвищена втомлюваність, розлади сну, депресія; симптоми неврологічного характеру – дратівливість, плаксивість, емоційна лабільність, тривога, озлоблення. Всі ці клінічні прояви ПМС відмічалися в лютеїнову фазу ПМС.

Висновки. 1. Препарат «Адаптол» має високу ефективність і добру переносимість при лікуванні пацієнок із передменструальним синдромом із перевагою вегетосудинної і психопатологічної симптоматики. Його ефективність становить 91,89 %. 2. У пацієнтів із довготривалим передменструальним синдромом і відсутністю ефекту від використання різних методів його лікування необхідно провести 2-3 курси терапії з підвищенням дози адаптолу до 1,2 г на добу.

Ключові слова: передменструальний синдром; адаптолу; валеріана; півонія; персен.

ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА С ПРИМЕНЕНИЕМ АДАПТОЛА И СЕДАТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Цель исследования – достичь высокой эффективности и хорошей переносимости препарата при лечении пациенток с предменструальным синдромом с преимуществом вегетососудистой и психопатологической симптоматики.

Материалы и методы. Мы провели клинические наблюдения при применении адаптола для лечения ПМС у 20 женщин и седативных растительных препаратов (настойки валерианы, пиона, персена) – у 12 женщин. Адаптол является производным двух метилированных фрагментов мочевины и, будучи производным природных метаболитов организма, имеет высокую степень биологической доступности, большую широту терапевтического действия, не вызывает кумулятивных свойств. Ему присущ весь спектр психотропных воздействий, характерных для «традиционных» транквилизаторов, одновременно лишен основных побочных реакций, свойственных производным бензодиазепина. Широта терапевтического эффекта препарата «Адаптол» обусловлена вегетостабилизирующим, антиоксидантным, мягким ноотропным, антигипоксическим, умеренно транквилизирующим действием. Широта сочетания действия этого препарата позволяет нормализовать многие функции организма, а также восстанавливать умственную и физическую работоспособность пациентов.

Результаты исследования и их обсуждение. Нами проведено наблюдения за 32 женщинами, у которых диагностирован ПМС. Продолжительность ПМС колебалась от одного до пяти лет. Нервно-психические расстройства у всех обследованных женщин характеризовались большим полиморфизмом жалоб. В клинической картине доминировали вегетосудистые расстройства: приливы жара, головная боль, повышенная утомляемость, нарушения сна, депрессия; симптомы неврологического характера – раздражительность, плаксивость, эмоциональная лабильность, тревога, озлобление. Все эти клинические проявления ПМС отмечались в лютеиновую фазу ПМС.

Выводы. 1. Препарат «Адаптол» имеет высокую эффективность и хорошую переносимость при лечении пациенток с предменструальным синдромом с преимуществом вегетососудистой и психопатологической симптоматики. Его эффективность составляет 91,89 %. 2. У пациенток с длительным предменструальным синдромом и отсутствием эффекта от использования различных методов его лечения необходимо провести 2-3 курса терапии с повышением дозы адаптола до 1,2 г в сутки.

Ключевые слова: предменструальный синдром; адаптолу; валериана; пион; персен.

TREATMENT OF PREMENSTRUAL SYNDROME WITH THE USE OF ADAPTOL AND SEDATIVE PREPARATIONS OF PLANT ORIGIN

The aim of the study – to achieve high efficiency and good tolerability of the drug in the treatment of patients with premenstrual syndrome with the advantage of vegetative and psychopathological symptoms.

Materials and Methods. We conducted clinical observations in the use of Adaptol for the treatment of PMS in 20 women and sedative herbal remedies (tincture of valerian, peony, persen) – in 12 women. Adaptol is a derivative of two methylated fragments of urea and being a derivative of natural metabolites of the organism has a high degree of biological availability, a large latitude of therapeutic action, does not

cause collateral properties. It has the whole spectrum of psychotropic effects characteristic of "traditional" tranquilizers, while at the same time over-the-counter major adverse reactions inherent in the benzodiazepine derivative. The width of the therapeutic effect of Adaptol is due to a vegetative stabilizing, antioxidant, soft, nootropic, antihypoxic, moderate tranquilizing effect. The breadth of the combination of the action of this drug can normalize many functions of the body, as well as restore the mental and physical capacity of patients.

Results and Discussion. We observed for 32 women who had been diagnosed with PMS. Duration of PMS ranged from one to five years. Nervous-psychiatric disorders in all females were characterized by a large polymorphism of complaints. The clinical picture was dominated by vegetative-vascular disorders: hot flushes, headache, increased fatigability, sleep disorders, depression; neurological symptoms-irritability, tearfulness, emotional lability, anxiety, exasperation. All these clinical manifestations of PMS were noted in the lutein phase of PMS.

Conclusions. 1. Adaptol drug has high efficiency and good tolerance in the treatment of patients with premenstrual syndrome with the superiority of veneto vascular and psychopathological symptoms. Its efficiency is 91.89 %. 2. In patients with long-term premenstrual syndrome and the absence of the effect of using different methods of treatment, it is not necessary to conduct 2–3 courses of therapy with an increase in the dose of Adaptol to 1.2 g per day.

Key words: premenstrual syndrome; adaptol; valerianum; peony; persen.

ВСТУП. Передменструальний синдром (ПМС) – це складний симптомокомплекс, що характеризується різноманітними психопатологічними, вегетосудинними та обмінно-ендокринними порушеннями, які проявляються в другій фазі менструального циклу (МЦ). Ці порушення виникають у терміні від двох тижнів до двох днів до менструації й минають відразу або протягом перших днів після її настання.

Передменструальні розлади – одні з найбільш поширених серед нейроендокринних синдромів, їх частота складає 25–75 %. Близько 4–5 % жінок страждають від гострих проявів ПМС, які призводять до тимчасової втрати працездатності [3, 6, 9–11].

Етіологія і патогенез ПМС донині залишаються не повністю вивченими. На сьогодні розглядають декілька теорій генезу ПМС, такі, як: гормональна – внаслідок абсолютної або відносної гіперестрогенії в лютеїнову фазу МЦ, дефіцит прогестерону, надлишок пролактину, зміни вмісту андрогенів, кортикостероїдів, гормонів задньої частки гіпофіза (вазопресину й альдостерону) [5–7, 10].

Виникненню ПМС сприяють аборти, пологи, особливо патологічні, стреси, часті і пізні вагітності, токсикози вагітних, запальні захворювання геніталій, робота на шкідливих підприємствах тощо [3, 5, 10].

Для ПМС характерною є циклічність перебігу з появою клініки у другій фазі МЦ. Провідну роль у клініці ПМС відіграють розлади вегетативної регуляції, які проявляються різними нейровегетативними синдромами, такими, як: емоційна лабільність, неспокійний сон, швидка втомлюваність, лабільність пульсу, артеріального тиску, пітливість, головний біль, біль у ділянці серця, який може мати стенокардичний характер, що змушує пацієнтку звертатися до терапевта [3, 10, 11].

Враховуючи широку розповсюдженість психоемоційних і нейровегетативних проявів ПМС, набули широкого використання різні методи лікування цієї патології, в тому числі із застосуванням транквілізаторів, які не завжди ефективні і викликають ряд побічних дій [2, 11, 12]. У зв'язку з цим, виникає необхідність застосування транквілізаторів нового покоління, які б мали досить позитивний ефект без побічних дій.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – досягнути високої ефективності і доброї переносимості препарату при лікуванні пацієнтки із передменструальним синдромом із перевагою вегетосудинної і психопатологічної симптоматики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Ми провели клінічні спостереження при застосуванні адаптолу для лікування ПМС

у 20 жінок і седативних рослинних препаратів (настойки валеріани, півонії, персену) – у 12 жінок.

Адаптол є похідним двох метильованих фрагментів сечовини і, будучи похідним природних метаболітів організму, має високий ступінь біологічної доступності, велику широту терапевтичної дії, не викликає кумулятивних властивостей. Йому притаманний увесь спектр психотропних впливів, характерних для «традиційних» транквілізаторів, водночас позбавлений основних побічних реакцій, властивих похідним бензодіазепіну. Широта терапевтичного ефекту адаптолу зумовлена вегетостабілізуючою, антиоксидантною, м'якою ноотропною, антигіпоксичною, помірною транквілізуючою дією. Широта поєднання дії цього препарату дозволяє нормалізувати багато функцій організму, а також відновлювати розумову і фізичну працездатність пацієнтів [1, 4, 8].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Нами проведено спостереження за 32 жінками, у яких діагностовано ПМС. Тривалість ПМС коливалася від одного до п'яти років. Нервово-психічні розлади у всіх обстежених характеризувалися великим поліморфізмом скарг. У клінічній картині домінували вегетосудинні розлади: припливи жару, головний біль, підвищена втомлюваність, розлади сну, депресія; симптоми неврологічного характеру – дратівливість, плаксивість, емоційна лабільність, тривога, озлоблення. Всі ці клінічні прояви ПМС відмічалися в лютеїнову фазу ПМС.

Усі хворі, залежно від методів лікування, були розподілені на дві групи. Першу групу склали 20 пацієток, які в лютеїнову фазу отримували адаптол по 0,3–0,6 г 3 рази на день протягом одного менструального циклу, а седативні препарати – протягом усього МЦ.

При лікуванні ПМС пацієнткам рекомендували дотримуватися режиму праці і відпочинку, а також дієти з обмеженням рідини, гострих страв, кави, чаю і особливо в другу фазу менструального циклу.

Для оцінки ефективності лікування використовували рекомендації Державного фармакологічного центру МОЗ України з клінічного вивчення лікарських речовин. За ефективність лікування слугували результати клінічного спостереження з урахуванням повного і стійкого зниження симптомів захворювання.

Дані про зменшення або зникнення суб'єктивних і об'єктивних симптомів ПМС у жінок після першого курсу лікування адаптолом і седативними препаратами рослинного походження наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Ефективність лікування ПМС адаптолом і седативними препаратами рослинного походження

Симптоми	I група		II група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Припливи жару, пітливість	16	2	11	8
Головний біль, головокружіння	17	2	9	7
Дратівливість	18	1	10	6
Розлади сну	13	1	7	4
Підвищена втомлюваність	8	0	6	3
Плаксивість	12	0	9	6
Підвищення працездатності	14	1	8	5
Кардіалгії	14	3	6	3

Аналіз даних таблиці 1 показує, що після застосування адаптолу психопатологічна і вегетосудинна симптоматика зникала у 91,89 %, а седативних препаратів рослинного походження – у 31,73 % пацієнток. Слід відзначити, що позитивна динаміка після застосування адаптолу наставала на 4–6 дні від початку лікування, а седативних препаратів рослинного походження – посистемно на 13–16 дні. У 3 жінок із довготривалим перебігом цієї патології і відсутністю ефекту від лікування різними методами в минулому довелось проводити терапію адаптолом протягом 2–3 місяців із підвищенням дози до 1,2 г.

Ефективність лікування седативними препаратами наставала посистемно, і лікування продовжувалося 3–5 місяців.

Отже, застосування адаптолу для лікування ПМС виявилось більш ефективним, ніж седативних препаратів

рослинного походження. Варто відзначити добру переносимість і відсутність побічних проявів від застосування адаптолу.

ВИСНОВКИ. 1. Препарат «Адаптол» має високу ефективність і добру переносимість при лікуванні пацієнток із передменструальним синдромом із перевагою вегетосудинної і психопатологічної симптоматики. Його ефективність становить 91,89 %.

2. У пацієнток із довготривалим передменструальним синдромом і відсутністю ефекту від використання різних методів його лікування необхідно провести 2-3 курси терапії з підвищенням дози адаптолу до 1,2 г на добу.

ПЕРСПЕКТИВОЮ ПОДАЛЬШОГО ДОСЛІДЖЕННЯ є профілактика виникнення симптомів передменструального синдрому за допомогою фітопрепаратів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Бурчинский С. Г. Фармакотерапевтические аспекты применения препарата Адаптол / С. Г. Бурчинский // Адаптол. 10 лет клинического применения : сборник статей. – К., 2012. – С. 17–19.
- Сучасна технологія комплексного лікування хворих з передменструальним синдромом : інформаційний лист / Б. М. Венцківський, Т. Ф. Татарчук, І. Б. Венцківська, Т. В. Шевчук. – К., 2003. – 4 с.
- Гилязутдинов И. А. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве / И. А. Гилязутдинов, З. Ш. Гилязутдинова. – М., 2006. – 415 с.
- Громов Л. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы / Л. Громов, Е. Дудко // Адаптол. 10 лет клинического применения : сборник статей. – К., 2012. – С. 11–16.
- Кэттайл В. М. Патофизиология эндокринной системы / В. М. Кэттайл, Г. А. Арки. – СПб. ; М. : Невский диалект – Изд-во БИНОМ, 2001. – 336 с.
- Манухин И. Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. – М. : МИА, 2001. – 247 с.
- Марторано Дж. Предменструальный синдром / Дж. Марторано, А. Морган, У. Фрайер. – СПб. : Комплект, 1998. – 217 с.
- Решетова Т. В. Лечение психопатологических расстройств, сопровождающих патологический климакс и передменструальный синдром в общей врачебной практике / Т. В. Решетова // Адаптол. 10 лет клинического применения : сборник статей. – К., 2012. – С. 30–32.
- Свінціцький А. С. Застосування Адаптолу в лікуванні передменструального синдрому / А. С. Свінціцький, В. П. Лакоткош // Адаптол. 10 лет клинического применения : сборник статей. – К., 2012. – С. 25–29.
- Сметник В. П. Неоперативная гинекология : руководство для врачей / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. – М. : МИА, 2005. – 629 с.
- Татарчук Т. Ф. Эндокринная гинекология (клинические очерки). Часть 1 / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский. – К., 2003. – 229 с.
- Татарчук Т. Ф. Діагностика, профілактика та лікування передменструального синдрому (методичні рекомендації) / Т. В. Татарчук, І. Б. Венцківська, І. С. Майрон. – К., 2005. – С. 1–20.

REFERENCES

1. Burchinskiy, S.G. (2012). *Farmakoterapevticheskiye aspekty primeneniya preparata Adaptol. [Pharmacotherapeutic aspects of the use of the drug Adaptol]. Adaptol. 10 let klinicheskogo primeneniya: sbornik statey - Adaptol 10 years of clinical use: collection of articles.* Kyiv [in Russian].
2. Ventskiivskiy, B.M., Tatarchuk, T.F., Ventskiivska, I.B., & Shevchuk, T.V. (2003). *Suchasna tekhnolohiia kompleksnoho likuvannia khvorykh z peredmenstrualnym syndromom: informatsiyni lyst [Modern technology of complex treatment of patients with premenstrual syndrome: informational letter].* Kyiv [in Ukrainian].
3. Gilyazutdinov, I.A., & Gilyazutdinova, Z.Sh. (2006). *Neyroendokrinnaya patologiya v ginekologii i akusherstve [Neuroendocrine pathology in gynecology and obstetrics].* Moscow [in Russian].
4. Gromov, L., & Dudko, Ye. (2012). *"Tipichnyye" i "atipichnyye" trankvilizatory. Adaptol. 10 let klinicheskogo primeneniya: sbornik statey ["Typical" and "atypical" tranquilizers. Adaptol 10 years of clinical use: collection of articles].* Kyiv [in Russian].
5. Kettayl, V.M., & Arki, G.A. (2001). *Patofiziologiya endokrinnoy sistemy [Pathophysiology of the endocrine system].* Saint-Petersburg; Moscow: Nevskiy dialekt – Izd-vo BINOM [in Russian].
6. Manukhin, I.B., Tumilovich, L.G., & Gevorkyan, M.A. (2001). *Klinicheskiye lektsii po ginekologicheskoy endokrinologii [Clinical lectures on gynecological endocrinology].* Moscow: MIA [in Russian].
7. Martorano, Dzh., Morgan, A., & Frayyer, U. (1998). *Predmenstrualnyy sindrom [Premenstrual syndrome].* Saint-Petersburg: Komplekt [in Russian].
8. Reshetova, T.V. (2012). *Lecheniye psikhopatologicheskikh rasstroystv, soprovozhdayushchikh patologicheskoy klimaks i peredmenstrualnyy sindrom v obshchey vrachebnoy praktike. Adaptol. 10 let klinicheskogo primeneniya: sbornik statey [Treatment of psychopathological disorders accompanying pathological menopause and premenstrual syndrome in general practice. Adaptol 10 years of clinical use: collection of articles].* Kyiv [in Russian].
9. Svintsitskiy, A.S., & Lakotosh, V.P. (2012). *Zastosuvannia Adaptolu v likuvanni peredmenstrualnoho syndromu [Application of Adaptol in the treatment of premenstrual syndrome].* Kyiv [in Ukrainian].
10. Smetnik, V.P., & Tumilovich, L.G. (2005). *Neoperativnaya ginekologiya: rukovodstvo dlya vrachey [Neoperative gynecology: a guide for doctors].* Moscow: MIA [in Russian].
11. Tatarchuk, T.F., & Solskiy, Ya.P. (2003). *Endokrinnaya ginekologiya (klinicheskiye ocherki) Chast 1. [Endocrine gynecology (clinical essays) Part 1.].* Kyiv [in Russian].
12. Tatarchuk, T.F., Ventskiivska, I.B., & Mayron, I.S. (2005). *Diahnostyka, profilaktyka ta likuvannia peredmenstrualnoho syndromu (metodychni rekomendatsii) [Diagnosis, prophylaxis and treatment of fore-strata syndrome (methodical recommendations)].* Kyiv [in Ukrainian].

Отримано 12.02.19

©П. Ф. Шаганов

Донецький національний медичний університет, Лиман

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК ІЗ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ БЕЗПЛІДДЯМ ТА РЕЗУЛЬТАТИ МОРФОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СПАЙОК У ДАНОЇ КАТЕГОРІЇ ПАЦІЄНТОК

Мета дослідження – вивчити анамнез, клінічні прояви і гістологічну структуру спайок у пацієнток із трубно-перитонеальним безпліддям.

Матеріали та методи. Було обстежено 66 жінок із трубно-перитонеальним безпліддям і 30 здорових жінок. В обстежених жінок збирали анамнез, оцінювали клінічні прояви і проводили додаткові обстеження. Спайковий процес органів малого таза оцінювали за J. Hulka та співавт. Критерієм включення в дослідження була наявність спайкового процесу 2 і 3 ступенів. Всім хворим проведено ультразвукове сканування органів малого таза для оцінки наявності ознак спайкового процесу. Під час лапароскопії виконували забір зразків спайок, серійні гістологічні зрізи після підготовки фарбували гематоксилином та еозином, пікрофуксином за Ван-Гізеном і фукселином за Хартмом.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведене дослідження показало, що пацієнтки з трубно-перитонеальним безпліддям, на відміну від контрольної групи, значно частіше мали оперативні втручання на органах черевної порожнини і малого таза (причому повторні операції були в кожному третьому випадку), а також запальні захворювання репродуктивних органів. Автори показали, що більшість обстежених мали вагітності в анамнезі, але зареєстровані відмінності в структурі: більшість жінок контрольної групи народжували, тоді як в обстежених із безпліддям переважали позаматкові вагітності й аборти. Всі обстежені жінки мали спайковий процес, який був підтверджений при проведенні лапароскопії. Дослідження продемонструвало, що УЗД не є неінформативним методом для підтвердження зазначеної патології. Проведене гістологічне дослідження спайок виявило наявність відмінності в їх структурі залежно від етіологічного фактора (оперативне втручання або запальний процес), а також ознаки запального процесу, незважаючи на відсутність його клінічних ознак, у жінок без оперативних втручань в анамнезі.

Висновок. Автори дослідження дійшли висновку, що необхідно враховувати наявність або відсутність хронічного запального процесу при розробці підходів вторинної профілактики утворення спайок у жінок із трубно-перитонеальним безпліддям на етапі післяопераційної реабілітації та лікування безпліддя.

Ключові слова: спайки; трубно-перитонеальне безпліддя; гістологічне дослідження.

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ И РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СПАЕК У ДАННОЙ КАТЕГОРИИ ПАЦИЕНТОК

Цель исследования – изучить анамнез, клинические проявления и гистологическую структуру спаек у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием.

Материалы и методы. Было обследовано 66 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и 30 здоровых женщин. У обследованных женщин собирали анамнез, оценивали клинические проявления и проводили дополнительные обследования. Спаечный процесс органов малого таза оценивали по J. Hulka и соавт. Критерием включения в исследование было наличие спаечного процесса 2 и 3 степеней. Всем больным проведено ультразвуковое сканирование органов малого таза для оценки наличия признаков спаечного процесса. Во время лапароскопии выполняли забор образцов спаек, серийные гистологические срезы после подготовки окрашивали гематоксилином и еозином, пикрофуксином по Ван-Гизону и фукселином по Харту.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенное исследование показало, что пациентки с трубно-перитонеальным бесплодием, в отличие от контрольной группы, значительно чаще имели оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза (причем повторные операции были в каждом третьем случае), а также воспалительные заболевания репродуктивных органов. Авторы показали, что большинство обследованных имели беременности в анамнезе, но зарегистрированы различия в структуре: большинство женщин контрольной группы рожали, тогда как у обследованных с бесплодием преобладали внематочные беременности и аборт. Все обследованные женщины имели спаечный процесс, который был подтвержден при проведении лапароскопии. Исследование показало, что УЗИ не является неинформативным методом для подтверждения указанной патологии. Проведенное гистологическое исследование спаек выявило наличие различия в их структуре в зависимости от этиологического фактора (оперативное вмешательство или воспалительный процесс), а также признаки воспалительного процесса, несмотря на отсутствие его клинических признаков, у женщин без оперативных вмешательств в анамнезе.

Вывод. Авторы исследования пришли к выводу, что необходимо учитывать наличие или отсутствие хронического воспалительного процесса при разработке подходов вторичной профилактики образования спаек у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием на этапе послеоперационной реабилитации и лечения бесплодия.

Ключевые слова: спайки; трубно-перитонеальное бесплодие; гистологическое исследование.

SOME PECULIARITIES OF HISTORY AND CLINICAL DATA OF PATIENTS WITH TUBOPERITONEAL INFERTILITY AND RESULTS OF THE MORPHOLOGICAL RESEARCH OF ADHESIONS IN THIS CATEGORY OF PATIENTS

The aim of the study – to learn the history, clinical manifestations and histological structure of adhesions in patients with tuboperitoneal infertility.

Materials and Methods. There were examined 66 women with tuboperitoneal infertility and 30 healthy women. The anamnesis was collected, clinical manifestations, and additional examinations were performed. Adhesions of the pelvic organs were evaluated by J. Hulka et al. The inclusion criterion in the study was the presence of 2 and 3 degrees adhesions. All patients underwent an ultrasound scan of the pelvic organs to assess the presence of signs of adhesions. During laparoscopy adhesions were sampled; serial histological sections were stained with hematoxylin and eosin, with picrofuchsin according to van Gison and fuchslein according to Hart.

Results and Discussion. The study showed that patients with tuboperitoneal infertility, unlike the control group, had surgery on the abdominal cavity and pelvic organs much more often (and repeated operations were carried out in every third case), as well as inflammatory diseases of the reproductive organs. The authors showed that most of the surveyed women had pregnancies in history, but differences in structure were recorded: the majority of women in the control group gave birth, whereas among the patients with infertility ectopic pregnancies and abortions prevailed. All examined women had adhesions, which was confirmed during laparoscopy. The study showed that ultrasound is not an informative method to confirm this pathology. A histological study of adhesions revealed the presence of differences in their structure depending on the etiological factor (surgery or inflammation), as well as signs of inflammation in women without surgical interventions in history, despite the absence of its clinical manifestations.

Conclusion. The authors of the study concluded that it is necessary to take into account the presence or absence of a chronic inflammatory process when developing approaches for the secondary prevention of the formation of adhesions in women with tuboperitoneal infertility at the stage of postoperative rehabilitation and infertility treatment.

Key words: adhesions; tuboperitoneal infertility; histological examination.

ВСТУП. У гінекологічній практиці проблема наявності спайок у ділянці малого таза досить розповсюджена [1–3]. Дані багатьох авторів вказують, що наявність спайок негативно впливає на стан здоров'я пацієнток [4]. Це пов'язано з тим, що наявність навіть незначних за розмірами зрощень призводить до порушення функції маткових труб, у результаті чого складаються передумови для розвитку трубно-перитонеального безпліддя або ектопічної вагітності [5]. Спайковий процес може порушувати анатомічні взаємовідношення органів малого таза, матки, придатків, функцію суміжних органів – прямої кишки, сечового міхура, до розвитку кишкової непрохідності [6].

При вивченні анамнезу жінок з наявністю спайок органів малого таза встановлено, що до 60 % з них страждають від безпліддя [2, 7], невиношування вагітності [8], у більшості з них мають місце запальні процеси геніталій і різні форми порушень менструального циклу [9].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчення анамнезу, клінічних проявів та гістологічної структури пацієнток із трубно-перитонеальним безпліддям.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Було обстежено 66 жінок із трубно-перитонеальним безпліддям та 30 здорових жінок. Пацієнтки з безпліддям були випадковим чином розподілені на 2 групи: основну (1 група, 34 жінки) та порівняння (2 група, 32 жінки). Здорові обстежені склали групу контролю (3 група). Всі обстежені пацієнтки були у віці від 25 років до 42 років, що пов'язано з критеріями відбору пацієнток у дослідження, а саме: оперативне втручання є останнім етапом обстеження та лікування жінок із неплідністю. Це пов'язано з тим, що об'єктивним критерієм наявності або відсутності сполук у черевній порожнині є їх візуалізація. Вона можлива при лапаротомії або лапароскопії. Жінки в контрольну групу відбиралися за принципом випадок-контроль, де критерієм відбору був саме вік обстежених.

В обстежених жінок збирали анамнез, оцінювали клінічні прояви та проводили додаткові обстеження.

Існує значна кількість класифікацій спайкового процесу. Нами обрана класифікація спайкового процесу органів малого таза за J. Hulka і співавт. [10]. У цій класифікації розрізняють 4 ступені спайкового процесу і враховують непрохідність маткових труб: 1 ступінь – спайки мінімальні, труби прохідні, видно велику частину яєчника; 2

ступінь – більше 50 % поверхні яєчника вільно, ампулярна оклюзія із збереженням складок; 3 ступінь – вільно менше 50 % поверхні яєчника, ампулярна оклюзія з руйнуванням складок; 4 ступінь – поверхня яєчника не видна, двосторонній гідросальпінкс [11]. Критерієм включення у дослідження була наявність спайкового процесу 2 та 3 ступенів. Жінки з 1 ступенем були виключені у зв'язку з наявністю прохідності труб та можливості самостійного настання вагітності, а 4 ступеня – тому, що, згідно з міжнародними стандартами, гідросальпінкси знижують імовірність настання вагітності та потребують видалення, що призводить до виникнення прямих показань до екстракорпорального запліднення.

Усім хворим проведено ультразвукове сканування органів малого таза, що виконувалося на 5–10 день менструального циклу вагінальним датчиком частотою 7,5 МГц на апараті Aloka SSD-680 (Японія). На ехограмах оцінювали форму і розміри матки, яєчників, наявність ознак спайкового процесу.

Спайки малого таза для дослідження отримували при проведенні лапароскопії за такою методикою: спайка малого таза витягується через троакар, промивається у фізіологічному розчині (0,9 % хлориду натрію) з подальшою консервацією матеріалу в розчині формаліну (50 мл) протягом 24 год; надалі спайка консервується в 70 % етиловому спирті до моменту проведення дослідження. Після дегідратації шматочки заливали в парафін за стандартною методикою. На ротаційному мікроскопі Microm HM325 з системою переносу зрізів STS (Carl Zeiss, Німеччина) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 3–4 мкм, які потім фарбували гематоксилином та еозином за стандартною методикою, пікрофуксином за Ван-Гізоном, забарвлення фукселином за Хартон на визначення еластичних волокон. Мікроскопію препаратів проводили на мікроскопі Olympus AX70 Provis (Olympus, Японія) за допомогою програми аналізу зображення Analysis 3.2 Pro (Soft Imaging, Німеччина) відповідно до рекомендацій виробника програмного забезпечення.

Обробку даних проводили з використанням методів варіаційної статистики, χ^2 -критерію і точного критерію Фішера.

Середній вік обстежених склав (33,25±2,68); (35,18±1,73) та (32,43±2,59) років відповідно по групах. Близько половини пацієнток були віком 30–35 років, а після 40 –

лише 1 в основній та 2 в групі порівняння. Вірогідної різниці між обстеженими групами за віковим складом та середнім віком не зареєстровано ($p > 0,05$). За соціальним станом жінки розподілялися таким чином: більша частка обстежених були жителями міста (73,53; 68,75 % та 70,00 % відповідно по групах) з середньою (23,53; 21,88 % та 10,00 %) або вищою освітою (52,94; 46,88 % та 53,33 %). Достовірної різниці між групами за місцем мешкання та освітою не виявлено ($p > 0,05$).

Жінки з трубно-перитонеальним безпліддям не відрізнялися за частотою соматичної патології, а саме: частіше за все вони мали в анамнезі захворювання шлунково-кишкового тракту (20,59 % та 15,63 % у групах 1 та 2 відповідно, $p > 0,05$), сечовивідних шляхів (17,65 % та 21,88 %, $p > 0,05$) та різні види алергій (14,71 % та 18,75 %, $p > 0,05$). Відсутність соматичних захворювань у жінок контрольної групи була пов'язана з критеріями їх відбору.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Аналіз анамнезу щодо оперативних втручань показав, що здорові жінки репродуктивного віку мали зазвичай у минулому тонзилектомію (6,67 %) та апендектомію (3,33 %). У той час як у пацієнок із трубно-перитонеальним безпліддям у кожному третьому випадку були операції на тазових органах (32,35 % та 28,13 % відповідно по групах, $p > 0,05$). Треба відзначити, що частина жінок основної та групи порівняння мали повторні операції на тазових органах (36,36 % та 22,22 % серед всіх прооперованих на органах малого таза, $p > 0,05$). Лідуючою причиною операцій у жінок із трубно-перитонеальним безпліддям були позаматкова вагітність та запальні утворення в ділянці придатків матки. За даними інших дослідників, жінки з перитонеальною формою безпліддя у 30–40 % випадків мали оперативні втручання на органах малого таза [12, 13].

Вік менархе всіх обстежених суттєво не відрізнявся і склав ($12,33 \pm 0,42$); ($12,45 \pm 0,37$) та ($12,58 \pm 0,51$) року ($p > 0,05$). Тривалість менструації та менструального циклу також була зіставна між групами ($p > 0,05$). У той час як у характері менструальної функції виявлено деякі відмінності між жінками з трубно-перитонеальним безпліддям та без такого, а саме: перші частіше мали рясні (23,53 % та 18,75 % порівняно з 0 % в контролі, $p < 0,05$) і болючі (32,35 % та 21,87 % порівняно з 6,67 %, $p < 0,05$) менструації.

Вивчення гінекологічного анамнезу обстежених не виявило різниці між основною та групою порівняння ($p > 0,05$). У жінок контрольної групи гінекологічної патології в анамнезі не виявлено у зв'язку з критеріями відбору пацієнок у дослідження (жінки повинні були бути гінекологічно здоровими). Дві третини жінок основної та групи порівняння мали в анамнезі запальні захворювання статевих органів (73,53 % та 65,62 %, $p > 0,05$), та в половині з них вони були повторні (41,17 % та 31,25 % від загальної кількості обстежених, $p > 0,05$).

Результати досліджень інших авторів показали, що майже всі (90 %) пацієнтки з трубно-перитонеальною формою безпліддя мають в анамнезі запальні процеси придатків матки, та третина з них – часті їх загострення [7, 14–16]. На нерідке виникнення трубно-перитонеального безпліддя після перенесеного сальпіngoофориту (33–70,0 %) вказує багато дослідників [7, 15, 17]. Вважається, що організм реагує серією захисних специфічних

чи неспецифічних реакцій на деякі бактерії [18–21]. Отже, у патогенезі формування й прогресування спайкової хвороби значну роль відіграють хронічні процеси тазових органів.

Ні одна з жінок не хворіла на ендометріоз, тому що в дослідження включали жінок з трубно-перитонеальним безпліддям, а ендометріоз є окремим фактором виникнення неплідності. Відповідно до критеріїв включення в дослідження, всі обстежені мали безпліддя, причому у значної частки з них воно було вторинне (у 67,65 % та 71,88 % відповідно по групах, $p > 0,05$). 5 жінок (14,71 %) з основної та 3 (9,38 %) – з групи порівняння були прооперовані у зв'язку з кістами яєчників, ($p > 0,05$). Додатковим несприятливим фактором було те, що в більшості випадків операція була проведена у зв'язку з апоплексією кисти. У частині з прооперованих (4 та 3 або 11,76 % та 9,38 % відповідно по групах, $p > 0,05$) причиною втручання була позаматкова вагітність. Майже всі пацієнтки з безпліддям мали патологію шийки матки в минулому (73,53 % та 81,25 %, $p > 0,05$), причому в більшості випадків це були цервіцити або дисплазія слабкого ступеня.

Аналіз репродуктивного анамнезу пацієнок показав, що значна кількість з них мали вагітності у своєму житті (67,65; 71,88 % та 90,0 % відповідно по групах), але існувала суттєва різниця в їх структурі. А саме: більшість жінок контрольної групи народжували (70,0 % порівняно з 20,59 % і 28,13 % в 1-й та 2-й групах, $p < 0,05$), тоді як в обстежених з безпліддям переважали позаматкові вагітності (11,76 % і 9,36 %, $p < 0,05$) й аборти (мимовільні – 14,71 % та 21,88; медичні – 26,47 % та 25,00 %, $p < 0,05$).

Таким чином, пацієнтки основної та групи порівняння відрізнялися від контрольної групи наявністю оперативних втручань на органах черевної порожнини та малого таза, значною частотою повторних операцій, а також запальних захворювань репродуктивних органів.

Усім обстеженим жінкам було проведено ультразвукове дослідження для виявлення ознак злукового процесу. Всі ознаки були розподілені на дві категорії: абсолютні та відносні. До абсолютних були віднесені такі, які дозволяють візуалізувати або топографувати злуки. А саме: наявність при ультрасонографічному обстеженні крапкових або лінійних ехопозитивних тіней у проекції органів малого таза [22, 23] та пальпаторна локалізація сполучнотканинних тяжів при бімануальному гінекологічному обстеженні. До відносних ознак були віднесені фіксований зсув внутрішніх статевих органів від нормального анатомічного положення, що реєструвався при гінекологічному або ультразвуковому обстеженні.

За даними літератури, товщина спайки для її візуалізації при ультрасонографічному обстеженні повинна бути не менше 5–6 мм, інакше не буде переломлення ультразвукової хвилі на межі між тканинами [22, 23]. Злуки з такими параметрами у порожнині малого таза є досить рідким явищем. Тому не дивно, що нами зареєстрована різниця в частоті виявлення злукового процесу за даними УЗД та лапароскопії. Так, лінійні (64,71 % та 78,13 %) і дрібнокрапкові (79,41 % та 75,0 %) злуки візуалізовано у більшості жінок під час операції, у третини виявлено виражений параоваріальний фіброз (32,35 % та 43,75 %), тоді як при УЗД злуки виявлялися в 3–5 разів рідше ($p < 0,05$). Щодо такої ознаки, як зміщення органів малого таза, то УЗД виявилось досить інформативним й нами не було

zareєстровано вірогідної різниці за цим показником за даними УЗД та лапароскопії ($p > 0,05$).

Кількість жінок з 2 та 3 ступенями спайкового процесу була майже однакова в обох обстежених групах, але пацієнок з 3 ступенем було дещо більше (55,88 % порівняно з 44,12 % та 62,50 % порівняно з 37,50 % відповідно по групах, $p > 0,05$).

Отже, всі обстежені жінки мали злуковий процес, який було підтверджено при проведенні лапароскопії, тоді як УЗД виявилось неінформативним методом для підтвердження вказаної патології.

Під час лапароскопії були взяті зразки злук та проведено їх гістологічне дослідження. Необхідно зазначити, що нами винайдено деякі відмінності в гістологічній структурі злук між жінками з оперативними втручаннями в анамнезі та без таких. Так, у жінок з операціями на тазових органах спайки були представлені щільною або дуже щільною сполучною тканиною (рис. 1) з осередками надлишку колагенових волокон у вигляді пучків, що йдуть в одному напрямку, та незначною кількістю фібробластів. Також відмічено наявність еластичних волокон у місцях скупчення колагену.

В обстежених без оперативних втручань у минулому характерна наявність осередків інфільтрації, які склалися з лімфоцитів, плазмочитів, невеликої кількості сегментоядерних лейкоцитів (рис. 2). Крім того, зареєстровано скупчення фібробластів, сполучна тканина була рихла, колагенові волокна йшли у різних напрямках, еластичних волокон не було.

Таким чином, гістологічне дослідження злук виявило наявність відмінності у структурі злук залежно від чинника, який викликав їх утворення (оперативне втручання або спайковий процес), а також наявність ознак запального процесу, незважаючи на відсутність його клінічних ознак у жінок без оперативних втручань в анамнезі.

ВИСНОВОК. Таким чином, проведене дослідження показало, що жінки з трубно-перитонеальним безпліддям мають в анамнезі оперативні втручання на тазових органах, часто повторні; майже всі перенесли один або більше епізодів запального процесу репродуктивних органів; структура спайок в них різниться залежно від етіологічного чинника; гістологічно виявляється запальний процес навіть при відсутності його клінічних ознак й проведеному лікуванню у минулому.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Отримані дані вказують на необхідність врахування наявності чи відсутності хронічного запального процесу при розробці підходів вторинної профілактики утворення спайок

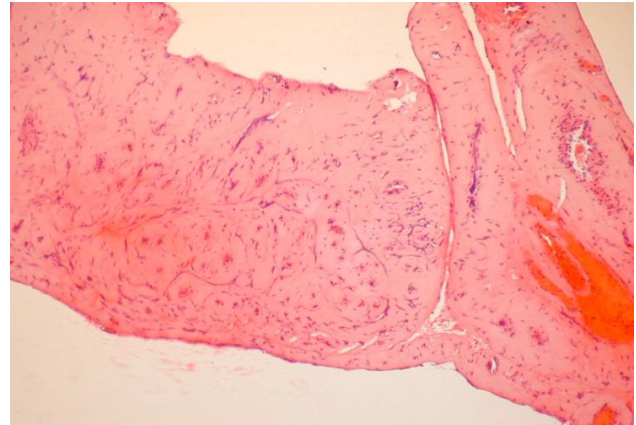


Рис. 1. Рубець утворений дуже щільною волокнистою сполучною тканиною з малою кількістю фібробластів, є поля зору з надмірною кількістю колагену. Судини поодинокі, в основному капіляри, вони повнокровні. Забарвлення гематоксилином-еозином. $\times 100$.

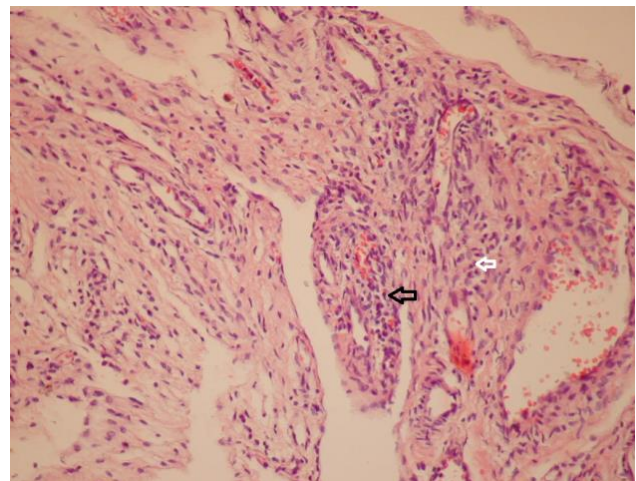


Рис. 2. Вогнищева лімфоплазмочитарна інфільтрація навколо судин з великою кількістю плазмочитів (вказано стрілками). Забарвлення гематоксилином-еозином. $\times 200$.

у жінок із трубно-перитонеальним безпліддям на етапі післяопераційної реабілітації та лікування безпліддя, й необхідні подальші дослідження у вивченні ефективності лікування трубно-перитонеального безпліддя залежно від етіологічного чинника спайкового процесу у малому тазі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Таран О. А. Сучасні підходи до лікування та профілактики післяопераційного спайкового процесу / О. А. Таран // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2006. – № 4 (29). – С. 125–127.
2. Гінекологія : підручник ; за ред. Б. М. Венцівського, Г. К. Степанківської, М. Є. Яроцького. – К. : ВСВ «Медицина», 2011. – 422 с. ; Книга II : Гінекологія. – К. : Медицина, 2012. – 352 с.
3. Медведев М. В. Спаечный процесс в гинекологии / М. В. Медведев // Здоровье женщины. – 2015. – № 3 (99). – С. 42–46.

4. Дубчак А. Є. Стан тазової гемодинаміки у жінок з безплідністю, яка супроводжується хронічним тазовим болем / А. Є. Дубчак, І. С. Лук'янова, І. М. Мандзій // Здоров'я жінки. – 2012. – № 2. – С. 169–171.
5. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин / А. С. Гаспаров, Н. Н. Волков, Р. Г. Гатаулина [и др.] // Проблемы репродукции. – 1999. – № 2. – С. 43–44.
6. Муканов М. У. Острая спаечная кишечная непроходимость, обусловленная висцеропариетальными спайками : автореф. дисс. канд. мед. наук / М. У. Муканов. – М., 1997. – 22 с.

7. Внутриматочные синехии: современный взгляд на проблему / Ю. Н. Тарасенко, И. А. Салов, Д. Т. Ташухожаяева, Д. В. Маршалов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. – URL : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9924>.

8. Медведев М. В. Спаечный процесс в гинекологии / М. В. Медведев // Здоровье женщины. – 2015. – № 3 (99). – С. 42–46.

9. Бойчук А. В. Особливості функціональних порушень гіпофізарно-яєчникової системи у жінок з запальними процесами придатків матки / А. В. Бойчук // ПАГ. – 1997. – № 6. – С. 95–98.

10. Hulka J. F. Classification of adnexal adhesions: a proposal and evaluation of its prognostic value / J. F. Hulka, K. Omran, G. S. Berger // Fertil. Steril. – 1978. – Vol. 30. – P. 661–665.

11. Оценка выраженности спаечного процесса в брюшной полости / Н. И. Аюшинова, И. А. Шурыгина, М. Г. Шурыгин, Е. В. Глинская // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – № 7. – С. 10–14.

12. Злукова хвороба в гінекології : від патогенезу до профілактики : метод. рек. / [В. К. Кондратюк, Н. О. Ємець, Н. Д. Коблош та ін.]. – К., 2010. – 4 с.

13. Волянська А. Г. Патогенетичне обґрунтування профілактики спайкового процесу при гінекологічних операціях у жінок репродуктивного віку (клініко-експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. – К., 2016. – 21 с.

14. Чермак І. І. Емпірична протизапальна терапія гострого сальпінгофориту / І. І. Чермак // Актуальні питання педіатрії, акушерства, та гінекології. – 2015. – № 2. – С. 187–190. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2015.2.4820>.

15. Панкова Е. О. Современные подходы к лечению гнойно-септических заболеваний женских половых органов /

Е. О. Панкова // Вестник Росс. ассоц. акушеров-гинекологов. – 2001. – № 1. – С. 32–33.

16. Dinarello C. A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases / C. A. Dinarello // Blood. – 2011. – Vol. 117, No. 14. – P. 3720–3732.

17. Postoperative inflammation in the abdominal cavity increases adhesion formation in a laparoscopic mouse model / R. Corona, J. Verguts, R. Schonman [et al.] // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 95. – P. 1224–1228.

18. Ромащенко О. В. Запальні захворювання органів малого таза у юних жінок / О. В. Ромащенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 6. – С. 113–117.

19. Стрижаков А. Н. Гнойно-воспалительные заболевания придатков матки / А. Н. Стрижаков, Н. М. Подзолкова. – М. : Медицина, 1996. – 256 с.

20. Дубчак А. Е. Неспецифические воспалительные заболевания органов малого таза у женщин / А. Е. Дубчак, А. В. Милевский, Е. Н. Довгань // Здоровье женщины. – 2013. – № 2. – С. 51–55.

21. Зароченцева Н. В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (обзор литературы) / Н. В. Зароченцева, А. К. Аршакян, Н. С. Меньшикова // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 65–69.

22. Бойков М. В. Исследование проходимости маточных труб и оценка состояния полости матки методом контрастной ультразвуковой гистеросальпингографии с использованием анэхогенных и гиперэхогенных контрастных веществ / М. В. Бойков // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 1. – С. 29–30.

23. Стрижаков А. Н. Клиническая трансвагинальная эхография / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов. – М. : Медицина, 1997. – 306 с.

REFERENCES

1. Taran, O.A. (2006). Suchasni pidkhody do likuvannya ta profilaktyky pisliaoperatsiynoho spaikovoho protsesu [Modern approaches to the treatment and prevention of postoperative adhesive process]. *Reproduktivnoye zdorovye zhenshchiny – Woman's Reproductive Health*, 4 (29), 125-127 [in Ukrainian].

2. Ventskovskiy, B.M., Stepankivska, H.K., & Yarotskiy, M.Ye. (Eds.). (2011). *Hinekolojiia: pidruchnyk [Gynecology: a textbook]*. Kyiv: VSV Medytsyna [in Ukrainian].

3. Medvedev, M.V. (2015). Spayechnyy protsess v ginekologii [Adhesions in gynecology]. *Zdorovye zhenshchiny – Women's Health*, 3 (99), 42-46 [in Russian].

4. Dubchak, A.Ye., Lukyanova, I.S., & Mandziy, I.M. (2012). Stan tazovoi hemodynamiky u zhinok z bezplidnistiu, yaka suprovodzhuietsia khronichnym tazovym bolem [State of pelvic hemodynamics in women with infertility, which is accompanied by chronic pelvic pain]. *Zdorovye zhenshchiny – Women's Health*, 2, 169-171 [in Ukrainian].

5. Gasparov, A.C., Volkov, H.G., Gataulina, R.G., & Melikyan, A.G. (1999). Trubno-peritonolnoye besplodnye u zhenshchin [Tuboperitoneal infertility in women]. *Problemy reproduktivnoy – Problems of Reproduction*, 2, 43-44 [in Russian].

6. Mukanov, M.U. (1997). Ostraya spayechnaya kishchnaya neprokhodimost, obuslovlennaya vistseropariyetalnymi spaykami [Acute adhesive intestinal obstruction due to visceroparietal adhesions]. *Candidate's Extended abstract*. Moscow [in Russian].

7. Tarasenko, Yu.N., Salov, I.A., Tashukhozhayeva, D.T., & Marshalov, D.V. (2013). Vnutrimatochnyye sinekhi: sovremennyy vzglyad na problemu [Intrauterine synechia: a

modern view on the problem]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya – Modern Problems of Science and Education*, 4. Retrieved from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9924> [in Russian].

8. Medvedev, M.V. (2015). Spayechnyy protsess v ginekologii [Adhesions in gynecology]. *Zdorovye zhenshchiny – Women's Health*, 3 (99), 42-46 [in Russian].

9. Boichuk, A.V. (1997). Osoblyvosti funktsionalnykh porushen hipofizarno-iaiechnykovoi systemy u zhinok z zapalnymy protsesamy prydatkiv matky [Features of functional disorders of the pituitary-ovarian system in women with inflammatory processes of the appendages of the uterus]. *PAG – POG*, 6, 95-98 [in Ukrainian].

10. Hulka, J.F., Omran, K., & Berger, G.S. (1978). Classification of adnexal adhesions: a proposal and evaluation of its prognostic value. *Fertil. Steril.*, 30, 661-665.

11. Ayushinova, N.I., Shurygina, I.A., Shurygin, M.G., & Glinskaya, Ye.V. (2014). Otsenka vyrazhennosti spayechnogo protsesa v bryuzhnoy polosti [Evaluation of the severity of adhesions in the abdominal cavity]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) – Siberian Medical Journal (Irkutsk)*, 7, 10-14 [in Russian].

12. Kondratiuk, V.K., Yemets, N.O., Koblosh, N.D., Arkhipova, N.A., Hryhorovych, L.V., & Cherkova, L.O. (2010). *Zlukova khvoroba v hinekologii: vid patohenezu do profilaktyky (metodychni rekomendatsii) [Adhesive disease in gynecology from pathogenesis to prevention (guidelines)]*. Kyiv [in Ukrainian].

13. Volianska, A.H. (2016). Patohenetychne obhruntuvannya profilaktyky spaikovoho protsesu pry hinekologichnykh

operatsiiakh u zhinok reproduktyvnoho viku (kliniko-ekperymentalne doslidzhennia) [Pathogenetic substantiation of prevention of adhesion process in gynecological operations in women of reproductive age (clinical and experimental study)]. *Candidate's Extended abstract*. Kyiv [in Ukrainian].

14. Chermak, I.I. (2015). Empyrychna protyzapalna terapiia hostroho salpingoforytu [Empirical anti-inflammatory therapy of acute salpingophoritis]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva, ta hinekologii – Current Issues in Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology*, 2, 187-190. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2015.2.4820> [in Ukrainian].

15. Pankova, Ye.O. (2001). Sovremennyye podkhody k lecheniyu gnoyno-septicheskikh zabolevaniy zhenskikh polovykh organov [Modern approaches to the treatment of purulent-septic diseases of the female genital organs]. *Vestnik Ros. assots. akusherov-ginekologov – Bulletin Ros. assoc. obstetrician-gynecologists*, 1, 32-33 [in Russian].

16. Dinarello, C.A. (2011). Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*, 117 (14), 3720-3732.

17. Corona, R., Verguts, J., Schonman, R., Binda, M.M., Mailova, K., & Koninckx, P.R. (2011). Postoperative inflammation in the abdominal cavity increases adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *Fertil. Steril.*, 95, 1224-1228.

18. Romashchenko, O.V. (1999). Zapalni zakhvoriuvannia orhaniv maloho tazhu u yunykhn zhinok [Inflammatory diseases of the pelvic organs in young women]. *Pediatriia, akusherstvo*

ta hinekologii – Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, 6, 113-117 [in Ukrainian].

19. Strizhakov, A.N., & Podzolkova, N.M. (1996). *Gnoyno-vospalitelnyye zabolevaniya pridatkov matki [Pyo-inflammatory diseases of the uterus]*. Moscow: Meditsina [in Russian].

20. Dubchak, A.Ye., Milevskiy, A.V., & Dovgan, Ye.N. (2013). Nespetsificheskiye vospalitelnyye zabolevaniya organov malogo taza u zhenshchin [Nonspecific inflammatory diseases of the pelvic organs in women]. *Zdorovye zhenshchiny – Women's Health*, 2, 51-55 [in Russian].

21. Zarochentseva, N.V., Arshakyan, A.K., & Menshikova, N.S. (2013). Vospalitelnyye zabolevaniya organov malogo taza u zhenshchin (obzor literatury) [Inflammatory diseases of the pelvic organs in women (literature review)]. *Ginekologiya – Gynecology*, 15 (4), 65-69 [in Russian].

22. Boykov, M.V. (1998). Issledovaniye prokhdimosti matochnikh trub i otsenka sostoyaniya polosti matki metodom kontrastnoy ultrazvukovoy gisterosalpingografii s ispolzovaniyem anekhogennykh i giperekhogennykh kontrastnykh veshchestv [Examination of the fallopian tubes and the uterus state estimation cavity by ultrasonic contrast hysterosalpingography using anehogennoe and hyperechoic contrast agent]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 1, 29-30 [in Russian].

23. Strizhakov, A.N., & Davydov, A.I. (1997). *Klinicheskaya transvaginalnaya ekhografiya [Clinical transvaginal echography]*. Moscow: Meditsina [in Russian].

Отримано 17.01.19

©**Є. Б. Шаргородська, О. С. Школьник, І. А. Потапов, О. С. Рачкевич, Г. В. Макух**
ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів

РОЛЬ ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ У ПОПЕРЕДЖЕННІ ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ: РЕЗУЛЬТАТИ АНОНІМНОГО АНКЕТУВАННЯ ЖІНОЧОГО НАСЕЛЕННЯ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Мета дослідження – вивчення обізнаності жіночого населення Львівської області про роль фолієвої кислоти (ФК) у попередженні вроджених вад розвитку плода (ВВР).

Матеріали та методи. Проведено опитування вагітних жінок Львівської області та аналіз 811 анкет респондентів. Вивчали питання стосовно вживання зазначеного препарату: дози (100, 200, 400 або 500 мкг), до та під час даної вагітності, тривалості прийому препарату, до зачаття та перші три місяці вагітності, а також обізнаності населення відносно прекоцепційної дії фолієвої кислоти.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз даних анкет показав, що з 811 жінок проживали в місті 622 (76,69 %), а 189 (23,31 %) – в селі. Вивчення паритету вагітності показало, що значно більше було жінок із I та II вагітністю (48,20 % та 33,97 % відповідно). Найбільш поінформованими про значення ФК були жінки, вагітні вперше (30,83 %) та вдруге (25,40 %), з них значно частіше були жительки міста. Більшість респондентів отримала знання про ФК від медиків – 58,08 %, причому достовірно більше цих жінок було з міста, ніж із села (46,0 % та 12,08 % відповідно, $P < 0,001$). Лише 40,44 % вживали ФК до вагітності протягом від одного до трьох місяців. Всього близько 1/3 (37,73 %) жінок вживали ФК у дозі 400 мкг. Причому 26,26 % респондентів застосовували препарат протягом 2 місяців до вагітності, та 41,92 % – трьох місяців під час вагітності. Значно частіше це були мешканки міста, ніж села ($P < 0,001$).

Висновки. Встановлено, що серед жіночого населення Львівської області поінформованість про фолієву кислоту як кращу справжню профілактику вроджених аномалій розвитку плода є недостатньою. Це стосується даних про сам препарат, його дозу прийому та термінів і тривалості вживання.

Ключові слова: вагітність; вроджені вади розвитку; прекоцепційна профілактика; фолієва кислота.

РОЛЬ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ АНОНИМНОГО АНКЕТИРОВАНИЯ ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЛЬВОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Цель исследования – изучение осведомленности женского населения Львовской области о роли фолиевой кислоты (ФК) в предупреждении врожденных пороков развития плода (ВВР).

Материалы и методы. Проведен анализ 811 анкет респондентов. Изучали вопросы относительно употребления этого препарата: дозы (100, 200, 400 или 500 мкг), до и во время данной беременности, продолжительности приема препарата, до зачатия и первые три месяца беременности, а также осведомленности населения относительно прекоцепционного действия фолиевой кислоты.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ данных анкет показал, что из 811 женщин проживали в городе 622 (76,69 %), а 189 (23,31 %) – в селе. Изучение паритета беременности показало, что значительно больше было женщин с I и II беременностью (48,20 % и 33,97 % соответственно). Наиболее информированными о значении ФК были женщины, беременные впервые (30,83 %) и второй раз (25,40 %), из них значительно чаще были жительницы города. Большинство респондентов получило знания о ФК от медиков – 58,08 %, причем достоверно больше этих женщин было из города, чем села (46,0 % и 12,08 % соответственно, $P < 0,001$). Только 40,44 % употребляли ФК до беременности в течение от одного до трех месяцев. Всего около 1/3 (37,73 %) женщин употребляли ФК в дозе 400 мкг. Причем 26,26 % респондентов применяли препарат в течение 2 месяцев до беременности и трех месяцев во время беременности – 41,92 %. Значительно чаще это были жительницы города, чем села ($P < 0,001$).

Выводы. Установлено, что среди женского населения Львовской области осведомленность о фолиевой кислоте как лучшим истинном средстве профилактики врожденных аномалий развития плода недостаточна. Это касается данных о самом препарате, его дозе приема, сроков и длительности употребления.

Ключевые слова: беременность; врожденные пороки развития; прекоцепционная профилактика; фолиевая кислота.

THE ROLE OF FOLIC ACID IN PREVENTING BIRTH DEFECTS: RESULTS OF ANONYMOUS QUESTIONNAIRES OF THE FEMALE POPULATION OF THE LVIV REGION

The aim of the study – to learn the awareness of the female population of Lviv region about the role of folic acid (FA) in the prevention of fetus development congenital deformities.

Materials and Methods. A survey of pregnant women in the Lviv region was conducted and an analysis of 811 questionnaires of respondents was carried out. Following questions were researched about the medicine usage: dose (100, 200, 400 or 500 micrograms), before and during current pregnancy, the duration of the medicine intake, before conception and the first three months of pregnancy, as well as awareness of the population regarding the preconceptional effect of folic acid.

Results and Discussion. The analysis of the data of questionnaires showed that among 811 women, 622 lived in the city (76.69 %), and 189 (23.31 %) – in the village. The study of pregnancy parity showed that there were significantly more women with the 1st and 2nd pregnancy (48.20 % and 33.97 % respectively). Women who were the first to know about the importance

of FA were pregnant for the first (30.83 %) and the second (25.40 %) time, many of them were residents of the city. Most of the respondents got to know about the FA from doctors – 58.08 %, and most of these women were rather from the city than from the village (46.0 % and 12.08 % respectively, $P < 0.001$). Only 40.44 % used FA before pregnancy for one to three months. A total of about 1/3 (37.73 %) of women took FA in a dose of 400 micrograms. Moreover, 26.26 % of respondents used the medicine for 2 months before pregnancy and 41.92 % – for three months during pregnancy. Significantly, they were rather inhabitants of the city than villages ($P < 0.001$).

Conclusions. It was established that among the female population of Lviv region, awareness of folic acid as the best genuine prevention of fetus development congenital deformities is not sufficient. This refers to the data on the medication itself, its dose and terms and duration of use.

Key words: pregnancy; congenital malformations; preconception prevention; folic acid.

ВСТУП. Третього березня відзначається щорічний Всесвітній день запобігання виникненню вроджених вад розвитку. Ця проблема має глобальний характер – за даними ВООЗ, щорічно у світі народжується 7,9 млн дітей з вадами розвитку – це 6 % всіх новонароджених [1]. Аномалії плода, що виникають під час вагітності, згодом можуть призвести до серйозних психологічних і фізичних порушень, а також до летального результату – щонайменше 3,3 млн дітей у віці до п'яти років помирають від вроджених вад розвитку [2, 3].

Серед аномалій розвитку плода найпоширенішими є вади серця, дефекти нервової трубки і хромосомні захворювання. Приблизно в половині випадків патогенез вроджених відхилень не відомий, проте існують доведені фактори ризику [4, 5]. До них відносяться генетична схильність, інфекційні захворювання матері, прийом лікарських препаратів.

Як показує досвід країн Європи, до 70 % вроджених вад розвитку можна запобігти або ж максимально нівелювати їх негативний ефект [6, 7]. Найбільш ефективним і дієвим методом фахівці називають прегравідарну підготовку, тобто завчасне планування вагітності, оскільки будь-якому захворюванню набагато простіше і легше, як з фізичної, так і з психологічної точки зору, запобігти, ніж вилікувати. Саме тому базовим, основним і найважливішим інструментом боротьби з вродженими вадами розвитку вважається прегравідарна підготовка і профілактика [8, 9].

У той же час відомо, що в Україні відсоток дітей із вродженими аномаліями розвитку в п'ять разів більший, ніж у Європі [1, 10]. Фахівці пов'язують цю статистику з тим, що більшість жінок приділяє недостатньо уваги грамотному плануванню зачаття або не роблять правильні кроки в цьому напрямку.

Чільна роль у профілактиці виникнення вроджених вад розвитку у плода належить фолієвій кислоті. Вона необхідна для ділення клітин, росту і розвитку всіх органів і тканин, нормального розвитку зародка, процесів кровотворення [11, 12]. За клінічною ефективністю і за рівнем затрат найбільш переважною справжньої профілактики вроджених вад розвитку плода можна досягти за допомогою прийому мультивітамінних комплексів із вмістом фолієвої кислоти [13, 14].

Незважаючи на загальну популярність препарату, фолієва кислота профілакує дефекти невральної трубки. Це відкриття було зроблено не так вже й давно – в 1989–1991 роках.

У 1984 році під керівництвом проф. Андре Цайцеля (А. Czeizel), керівника д-ра Верецького, була організована Угорська служба медичної допомоги в периграві-

дарний період. Робота служби включала впровадження профілактики вроджених аномалій. Саме проф. А. Цайцель запропонував термін «перигравідарна підготовка», а його дослідницька група за результатами власних спостережень зробила висновок, що полівітаміни з вмістом 900 мкг фолієвої кислоти на 90 % знижують дефекти невральної трубки (ДНТ). Більш того, найбільш чутливий період раннього внутрішньоутробного розвитку, коли ембріон залишається особливо незахищеним, – це період, який не охоплений стандартним медичним наглядом [15, 16].

На підставі отриманих даних у 1991 році CDC (Centers for Disease Control and Prevention, США) рекомендував включити щоденний прийом вітамінних комплексів, з вмістом 400 мкг фолієвої кислоти, у програму перигравідарної підготовки жінок із групи високого ризику [17, 18].

Аналіз результатів ряду дослідників дає більш ніж наочні результати – мультивітаміни з фолієвою кислотою, призначені в ході перигравідарної підготовки, дозволяють запобігти близько 90 % первинних дефектів невральної трубки (ДНТ). Ці ж результати (зниження ризику до 70 % при прийомі чистої фолієвої кислоти і до 90 % – у складі мультивітамінних комплексів) були отримані і в інших дослідженнях. Однак скорочення частоти вад розвитку, як з'ясувалося, стосувалося не тільки ДНТ [19, 20].

На думку вчених, у прегравідарній підготовці прийом полівітамінів необхідно починати за 28 днів до зачаття і продовжувати аж до другої пропущеної менструації [18, 21]. І це прекрасна альтернатива, проте не варто забувати, що 30–70 % всіх вагітностей настають незаплановано, а в половині випадків зачаття ще і не бажане.

Вчені порівняли економічну ефективність різних профілактичних підходів, спрямованих на попередження народження дітей із вадами розвитку.

Саме тому базовим, основним і найважливішим інструментом боротьби з вродженими вадами розвитку вважається прегравідарна підготовка і профілактика [21, 22]. Первинна, або справжня, профілактика у вигляді прийому мультивітамінів або комплексів на основі фолієвої кислоти, з економічної точки зору, оптимальна [22, 23].

Сьогодні медики впевнені в необхідності масштабних просвітницьких заходів, що пропагують плановану вагітність і профілактичні заходи, здатні значно зменшити ризик народження дитини з ВВР, зокрема прийом препаратів, що містять фолієву кислоту.

У доступній літературі є ряд робіт, що присвячені вивченню обізнаності населення про роль фолієвої

кислоти у профілактиці ВВР плода [21, 24]. Однак дослідження даного питання серед населення Львівської області немає.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчення обізнаності населення Львівської області про роль ФК у попередженні ВВР.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження проводилося протягом трьох місяців (грудень 2018 р. – січень – лютий 2019 року) в місті Львові та районах області методом анонімного анкетування, а також онлайн-анкетування. З метою дослідження поінформованості населення про можливу профілактичну дію ФК щодо вроджених вад розвитку плода вивчали питання стосовно вживання зазначеного препарату: дози (100, 200, 400 або 500 мг), до та під час даної вагітності, тривалості прийому препарату, до зачаття та перші три місяці вагітності, а також обізнаності населення відносно прекоцепційної дії фолієвої кислоти. Проведено розробку, тиражування анкет, анкетування жінок та аналіз отриманих даних.

Було опитано 811 респондентів, ключову аудиторію склали вагітні жінки з жіночих консультацій та родильних стаціонарів Львівської області у віці 16–42 років. Відомості із заповнених анкет були фіксовані та статистично оброблені за допомогою комп'ютерних програм «Statistica 6.0» та «Excel 5.0».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. За віком основна частка жінок, що проходили анкетування, знаходилась у віковому діапазоні 21–35 років. З 811 респондентів 51 (6,29 %) жінка була віком 16–20 років; 193 (23,8 %) – віком 21–25 років; 266 (32,80 %) – віком 26–30 років; 211 (26,0 %) – мали вік 31–35 років та 90 (11,10 %) жінок – 36 та більше років. Це можна пояснити тим, що найчастіше репродуктивний вік жінок припадає

на період саме 21–35 років. Середній вік опитуваних жінок складав (28,5±0,19) року.

Аналіз анкет показав, що з 811 жінок проживали в місті 622 (76,69 %), а 189 (23,31 %) – в селі. Вивчення паритету вагітності показало, що значно більше було жінок з I та II вагітністю (389 – 48,20 % та 281 – 33,97 % відповідно). Причому не було суттєвої різниці в кількості жінок з першою, другою та третьою і більше за порядком вагітністю між жителями міста і села ($P>0,05$) (табл. 1). Проте було достовірно більше респондентів з I, II та III вагітністю, що проживали в місті, порівняно з мешканками села ($P<0,01$). Відсоток жінок із четвертою вагітністю, що проживали в місті і селі, майже не відрізнявся ($P>0,05$).

Серед 811 анкетованих жінок 612 (75,46 %) вживали під час вагітності ФК, 199 (24,54 %) не застосовували зазначений препарат. Про профілактичну роль ФК знали 553 (68,19 %) респондентів, а не знали – 258 (31,81 %) жінок.

Найбільш поінформованими про значення ФК були жінки, вагітні вперше (250 – 30,83 %) та вдруге (206 – 25,40 %), з них значно частіше були жінки міста ($P<0,001$) (табл. 2).

З'ясування питання про джерело інформації стосовно ролі ФК для вагітних жінок показало, що більшість респондентів отримала знання про ФК від медиків – 471 (58,08 %), причому достовірно більше цих жінок було з міста, ніж з села (373 – 46,0 % та 98 – 12,08 % відповідно, $P<0,01$) (табл. 2).

Оскільки більшість жінок визначає свою вагітність по спливанню кількох тижнів, важливо приймати фолієву кислоту ще на етапі планування.

У відповіді на це питання лише 328 (40,44 %) жінок написали, що вживали ФК до вагітності протягом від одного до трьох місяців (табл. 3).

Таблиця 1. Паритет вагітності у жінок, що вивчались

Група	Кількість жінок, абс./%	Показники (абс./%)			
		вагітність I	вагітність II	вагітність III	вагітність IV і більше
Жителі міста	622 (76,69 %)	309 (38,10 %)	217 (26,76 %)	70 (8,63 %)	26 (3,21 %)
Жителі села	189 (23,31 %)	80 (9,86 %)	64 (7,89 %)	30 (3,70 %)	15 (1,84 %)
Всього	811	389 (47,96 %)	281 (34,65 %)	100 (12,33 %)	41 (5,05 %)
Статистичні показники*		t=14,11 P<0,001	t=10,37 P<0,01	t=4,15 P<0,01	t=1,74 P>0,05

Примітка. * – порівняння жителів міста і жителів села.

Таблиця 2. Показники прийому фолієвої кислоти жінками, що проходили анкетування

Застосування фолієвої кислоти	Всього		Жителі міста		Жителі села		Статистичні показники*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1	2	3	4	5	6	7	8
Всього жінок	811	100	622	76,69	189	23,31	
Вживали під час вагітності	612	75,46	489	60,29	123	15,17	t=21,18 P<0,001
Не вживали під час вагітності	199	24,54	133	16,40	66	8,14	t=5,11 P<0,001
Не знали про ФК	258	31,81	183	22,56	75	9,25	t=7,45 P<0,001

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8
Знали про ФК	553	68,19	439	54,13	114	14,06	t=18,78 P<0,001
Отримали інформацію про ФК від знайомих	45	5,54	35	4,31	10	1,23	t=3,8 P<0,01
Отримали інформацію про ФК від медиків	471	58,08	373	46,00	98	12,08	t=16,22 P<0,001
Отримали інформацію про ФК з преси	13	1,60	9	1,11	4	0,49	t=1,4 P>0,05
Отримали інформацію про ФК з Інтернету, телебачення	24	2,96	22	2,71	2	0,25	t=4,12 P<0,001
Знали про ФК I вагітні	250	30,83	208	25,65	42	5,18	t=11,9 P<0,001
Знали про ФК II вагітні	206	25,40	161	19,85	45	5,54	t=8,86 P<0,001
Знали про ФК III вагітні	69	8,51	52	6,41	17	2,10	t=4,32 P<0,001
Знали про ФК IV вагітні	28	3,45	18	2,22	10	1,23	t=1,53 P>0,05
Знали про ФК, але не вживали	103	12,70	77	9,49	26	3,21	t=5,23 P<0,001

Примітка. * – порівняння жителів міста і жителів села.

Таблиця 3. Тривалість та дози прийому фолієвої кислоти жінками, що проходили анкетування

Застосування фолієвої кислоти	Всього		Жителі міста		Жителі села		Статистичні показники*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Всього	811	100	622	76,69	189	23,31	
До вагітності	328	40,44	258	31,81	70	8,63	t=12,14 P<0,001
До вагітності 1 міс.	91	11,22	73	9,00	18	2,22	t=5,6 P<0,001
До вагітності 2 міс.	213	26,26	167	20,59	46	5,67	t=9,12 P<0,001
До вагітності 3 міс.	24	2,96	18	2,22	6	0,74	t=2,47 P<0,05
Під час вагітності	612	75,46	533	65,72	79	9,74	t=28,49 P<0,001
Під час вагітності 1 міс.	96	11,84	70	8,63	26	3,21	t=4,66 P<0,001
Під час вагітності 2 міс.	176	21,70	145	17,88	31	3,82	t=9,35 P<0,001
Під час вагітності 3 міс.	340	41,92	318	39,21	22	2,71	t=20,2 P<0,001
Доза ФК 100 мкг	79	9,74	73	9,00	6	0,74	t=7,87 P<0,001
Доза ФК 200 мкг	122	15,04	114	14,06	8	0,98	t=10,31 P<0,001
Доза ФК 400 мкг	306	37,73	254	31,32	52	6,41	t=13,53 P<0,001
Доза ФК 500 мкг	105	12,95	92	11,34	13	1,61	t=8,12 P<0,001

Примітка. * – порівняння жителів міста і жителів села.

Що стосується тривалості прийому ФК під час вагітності, то більшість жінок вживала препарат протягом 3 місяців (340 – 41,92%), причому значно частіше це були мешканки міста (P<0,05) (табл. 3).

Всього близько 1/3 (306 – 37,73%) жінок вживали ФК у дозі 400 мкг. Причому більшість (213 – 26,26%) з респондентів застосовувала препарат протягом 2 місяців до вагітності та трьох місяців під час вагітності (340

– 41,92 %). Значно частіше це були мешканки міста, ніж села ($P < 0,001$).

Аналіз отриманих результатів вказує на недостатню поінформованість жінок Львівської області щодо профілактичної дії ФК, необхідної дози її вживання (400 мкг) та термінів (2 місяці до вагітності та перші 3 місяці під час I триместру).

ВИСНОВКИ. У результаті проведених досліджень встановлено, що серед жіночого населення Львівської області поінформованість про фолієву кислоту як кращу справжню профілактику вроджених аномалій розвитку плода є недостатньою. Це стосується даних про сам препарат, його дозу прийому та термінів і тривалості вживання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вроджені вади розвитку, Полісся, Чорнобиль / В. Вертелецький, Б. Євтушок, Н. Зимак-Закутня [та ін.] // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2016. – Т. VI, № 2 (20). – С. 5–14.
2. Шаргородська Є. Б. Поширеність вродженої патології системи кровообігу у новонароджених дітей за даними обласної клінічної лікарні м. Львова (2011–2015 рр.) / Є. Б. Шаргородська // Буковинський медичний вісник. – 2018. – Т. 22, № 3 (87). – С. 105–109.
3. Kumar R. K. Screening for congenital heart disease in India: Rationale, practical challenges, and pragmatic strategies / R. K. Kumar // *Ann. Pediatr. Cardiol.* – 2016. – Vol. 9 (2). – P. 111–114.
4. Smith M. A. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study / M. A. Smith // *The Lancet.* – 2015. – Vol. 388, Issue 10053. – P. 1447–1850.
5. Воеводин С. М. Профілактика вроджених пороков розвитку у плода (обзор літератури) / С. М. Воеводин, Т. В. Шеманаєва // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* – 2018. – № 2. – С. 86–93.
6. Баленко Л. М. Вади розвитку організму людини: причини їх виникнення / Л. М. Баленко, І. В. Олєфіренко // *Медичний форум.* – 2016. – № 9 (09). – С. 8–10.
7. Вивчення клініко-генеалогічних особливостей жінок, що народили дітей з вродженою патологією системи кровообігу / Є. Б. Шаргородська, О. С. Школьник, Г. В. Макух, Н. В. Гельнер // *Одеський медичний журнал.* – 2018. – № 5 (169). – С. 69–74.
8. Maher M. Women's awareness of periconceptional use of folic acid before and after their antenatal visits / M. Maher, R. Keriakos // *Clin. Med. Insights Womens Health.* – 2014. – Vol. 7. – P. 9–15. doi: 10.4137/CMWH.S13535. eCollection 2014.
9. Wald N. J. Commentary: a brief history of folic acid in the prevention of neural tube defects / N. J. Wald // *Int. J. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 40. – P. 1154–1156.
10. The continuing challenge of understanding, preventing, and treating neural tube defects / J. B. Wallingford, L. A. Niswander, G. M. Shaw, R. H. Finnell // *Science.* – 2013. – Vol. 339. – P. 1222002.
11. Genetic variants in the folate pathway and the risk of neural tube defects: a meta-analysis of the published literature / T. Zhang, J. Lou, R. Zhong [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – P. e59570.
12. Гоженко А. Профілактична стратегія медичної науки – шлях до підвищення ефективності охорони здоров'я / А. Гоженко, М. Кульбіда, О. Кочет // *Вісник НАН України.* – 2011. – № 12. – С. 64–69.
13. Imbard A. Neural tube defects, folic acid and methylation / A. Imbard, J. F. Benoist, H. J. Blom // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2013. – Vol. 10. – P. 4352–4389.
14. Folate deficiency and folic acid supplementation: The prevention of neural-tube defects and congenital heart defects / A. Czeizel, I. Dudás, A. Vereczkey, F. Bánhidy // *Nutrients.* – 2013. – Vol. 5 (11). – P. 4760–4775.
15. Кузнецова И. В. Фолиевая кислота и ее роль в женской репродукции / И. В. Кузнецова, В. А. Коновалов // *Гинекология.* – 2014. – № 4. – С. 17–23.
16. Марапов Д. И. Совершенствование первичной профилактики врожденных пороков развития в республике Татарстан : автореф. / Д. И. Марапов. – Казань, 2015.
17. Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? / A. E. Czeizel, I. Dudas, L. Paput, F. Banhidy // *Ann. Nutr. Metab.* – 2011. – Vol. 58 (4). – P. 263–271.
18. Донников А. Е. Эндре Цейзель и концепция первичной профилактики врожденных пороков развития плода / А. Е. Донников // *Гинекология.* – 2016. – № 18 (4). – С. 26–30.
19. Can available interventions end preventable deaths in mothers, newborn babies, and stillbirths, and at what cost? / Z. A. Bhutta, J. K. Das, R. Bahl [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384 (9940). – P. 347–370.
20. Almeida L. C. Recommendations for folate intake in women: implications for public health strategies / L. C. Almeida, M. A. Cardoso // *Cad. Saude Publica.* – 2010. – Vol. 26 (11). – P. 2011–2026.
21. Impact of continuing folic acid after the first trimester of pregnancy: findings of a randomized trial of Folic Acid Supplementation in the Second and Third Trimesters / B. McNulty, H. McNulty, B. Marshall [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 98. – P. 92–98.
22. Su W. Congenital heart diseases and their association with the variant distribution features on susceptibility genes / W. Su, P. Zhu, R. Wang // *Clin. Genet.* – 2017. – Vol. 91 (3). – P. 349–354. doi: 10.1111/cge.12835.
23. Smith M. A. A resolution on folic acid fortification / M. A. Smith, C. Lau // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* – 2015. – Vol. 103 (1). – P. 1–2.

24. Євтушок Б. А. Обізнаність жінок репродуктивного віку Рівненської області щодо профілактичного значення

фолієвої кислоти / Б. А. Євтушок, Н. Г. Горовенко // Медичний форум. – 2016. – № 9 (09). – С. 38–41.

REFERENCES

1. Verteletskyi, V., Yevtushok, B., Zymak-Zakutnia, N., Kalynka, S., Korzhynskyi, Yu., Lapchenko, S., Sosyniuk, Z. (2016). Vrodzheni vady rozvytku, Polissia, Chornobyl. [Congenital malformations, Polissia, Chornobyl]. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna – Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*, VI 2 (20), 5-14 [in Ukrainian].
2. Sharhorodska, Ye.B. (2018). Poshyrenist vrodzhenoi patolohii systemy krovoobihu u novonarodzhennykh ditei za danymy oblasnoi klinichnoi likarni m. Lvova (2011-2015 rr.) [The incidence of congenital pathology of the circulatory system in newborns according to the data of the Lviv Clinical Hospital (2011-2015)]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk – Bukovyna Medical Bulletin*, 22 3(87), 105-109 [in Ukrainian].
3. Kumar, R.K. (2016). Screening for congenital heart disease in India: Rationale, practical challenges, and pragmatic strategies. *Ann. Pediatr. Cardiol.*, 9 (2), 111-114.
4. Smith, M.A. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet.*, 388 (10053), 1447-1850, e11.
5. Voyevodin, S.M., & Shemanayeva, T.V. (2018). Profilaktika vrozhdennykh porokov rozvitiya u ploda (obzor literatury) [Prevention of congenital malformations in the fetus (review of literature)]. *Sovremennye problemy zdavoohraneniya i meditsynskoy statistiki – Modern Problems of Public Health and Medical Statistics*, 2, 86-93 [in Russian].
6. Balenko, L.M., & Olefirenko, I.V. (2016). Vady rozvytku orhanizmu liudyny: prychny yikh vynykнення [Wounds in the development of the human body: the causes of their occurrence]. *Medychnyi forum – Medical Forum*, 9 (09), 8-10 [in Ukrainian].
7. Sharhorodska, Ye.B., Shkolnyk, O.S., Makukh, H.V., & Helner, N.V. (2018). Vychennia kliniko-henealohichnykh osoblyvostei zhynok, shcho narodnyly ditei z vrodzhenoiu patolohiieiu systemy krovoobihu [Study of clinical and genealogical characteristics of women who gave birth to children with congenital pathology of the circulatory system]. *Odeskyi medychnyi zhurnal – Odesa Medical Journal*, 5 (169), 69-74 [in Ukrainian].
8. Maher, M., & Keriakos, R. (2014). Women's awareness of periconceptual use of folic acid before and after their antenatal visits. *Clin. Med. Insights Women's Health*, 1 (7), 9-15. doi: 10.4137/CMWH.S13535. eCollection 2014.
9. Wald, N.J. (2011). Commentary: a brief history of folic acid in the prevention of neural tube defects. *Int. J. Epidemiol.*, 40, 1154-1156.
10. Wallingford, J.B., Niswander, L.A., Shaw, G.M., & Finnell, R.H. (2013). The continuing challenge of understanding, preventing, and treating neural tube defects. *Science*, 339, 1222002.
11. Zhang, T., Lou, J., Zhong, R., Wu, J., Zou, L., Sun, Y., Lu, X., et al. (2013). Genetic variants in the folate pathway and the risk of neural tube defects: a meta-analysis of the published literature. *PLoS One*, 8, e59570.
12. Hozhenko, A., Kulbida, M., & Kochet, O. (2011). Profilaktychna stratehiia medychnoi nauky – shliakh do pidvyshchennia efektyvnosti okhorony zdorovia [The preventive strategy of medical science is a way to improve the efficiency of health care]. *Visnyk NAN Ukrainy – Bulletin of the NAS of Ukraine*, 12, 64-69 [in Ukrainian].
13. Imbard, A., Benoist, J.F., & Blom, H.J. (2013). Neural tube defects, folic acid and methylation. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 10, 4352-4389.
14. Czeizel, A., Dudás, I., Vereczkey, A., & Bánhid, F. (2013). Folate deficiency and folic acid supplementation: The prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*, 5 (11), 4760-4775.
15. Kuznetsova, I.V., & Konovalov, V.A. (2014). Foliyevaya kislota i ee rol v zhenskoy reproduksii [Folic acid and its role in female reproduction]. *Ginekologiya – Gynecology*, 4, 17-23 [in Russian].
16. Marapov, D.I. (2015). *Sovershenstvovaniye pervichnoy profilaktiki vrozhdennykh porokov rozvitiya v respublike Tatarstan: avtoferat [Improving the primary prevention of congenital malformations in the Republic of Tatarstan: Extended abstract]*. Kazan [in Russian].
17. Czeizel, A.E., Dudas, I., Paput, L., & Banhid, F. (2011). Prevention of neural-tube defects with periconceptual folic acid, methylfolate, or multivitamins? *Ann. Nutr. Metab.*, 58 (4), 263-271.
18. Donnikov, A.E. (2016). Endre Cejzel i konceptsiya pervichnoy profilaktiki vrozhdennykh porokov rozvitiya ploda [Endre Zeisel and the concept of primary prevention of congenital malformations of the fetus]. *Ginekologiya – Gynecology*, 18 (4), 26-30 [in Russian].
19. Bhutta, Z.A., Das, J.K., & Bahl, R. (2014). Can available interventions end preventable deaths in mothers, newborn babies, and stillbirths, and at what cost? *Lancet*, 384 (9940), 347-370.
20. Almeida, L.C., & Cardoso, M.A. (2010). Recommendations for folate intake in women: implications for public health strategies. *Cad. Saude Publica*, 26 (11), 2011-2026.
21. McNulty, B., McNulty, H., Marshall, B., Ward, M., Molloy, A.M., Scott, J.M. et al. (2013). Impact of continuing folic acid after the first trimester of pregnancy: findings of a randomized trial of folic acid supplementation in the second and third trimesters. *Am. J. Clin. Nutr.*, 98, 92-98.
22. Su, W., Zhu, P., & Wang, R. (2017). Congenital heart diseases and their association with the variant distribution features on susceptibility genes. *Clin. Genet.*, 91 (3), 349-354. doi: 10.1111/cge.12835.
23. Smith, M.A., & Lau, C. (2015). A resolution on folic acid fortification. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 103 (1), 1-2.
24. Yevtushok, B.A., & Horovenko, N.H. (2016). Obiznanist zhynok reprodutyvnoho viku Rivnenskoï oblasti shchodo profilaktychno znachennia foliievoi kysloty [Knowledge of women of reproductive age in the Rivne region regarding the prophylactic value of folic acid]. *Medychnyi forum – Medical Forum*, 9 (09), 38-41 [in Ukrainian].

Отримано 01.02.19

©І. М. Щербина, Л. В. Потапова, О. П. Ліпко, О. І. Скорбач

Харківський національний медичний університет

КОРЕКЦІЯ ОПОРНО-РУХОВИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК В ПЕРИМЕНОПАУЗІ

Мета дослідження – вивчення ознак остеопорозу в жінок перименопаузального віку, розробка ефективних методів його лікування з попередженням ускладнень та покращенням якості життя.

Матеріали та методи. Під наглядом перебували 52 жінки віком від 50–60 років. Перша група – хворі з легким (I) ступенем остеопенії (19 (36,6 %) пацієнток), друга – з середнім (II) ступенем остеопенії (15 (28,8 %) пацієнток), третя (III) – хворі на остеопороз (18 (34,6 %) пацієнток). Контрольну групу склали 52 жінки з фізіологічним перебігом перименопаузи. Усім жінкам проводили дослідження мінеральної щільності кісткової тканини (денситометрія), дослідження мінерального балансу, визначення в сироватці крові аутоантитіл до колагену та еластину.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами комп'ютерної рентгеноденситометрії, у 19 (36,5 %) хворих ІКІ склав $0,54 \pm 0,03$, Т-індекс $-(-1,5 \pm 0,4)$, що відповідало остеопенії; у 15 (28,8 %) хворих ІКІ склав $0,50 \pm 0,04$, Т-індекс $-(-2,2 \pm 0,3)$, що відповідало вираженій остеопенії; у 18 (34,6 %) хворих ІКІ $-0,41 \pm 0,04$, Т-індекс $-(-2,9 \pm 0,3)$, що відповідало остеопорозу. В обстежених жінок зниження рівня загальної кальцію і магнію сироватки крові корелює з розвитком порушень опорно-рухової системи в перименопаузі. У жінок з остеопорозом визначаються в достовірно значущих кількостях антитіла до колагену й еластину. Для лікування жінок застосовували схему лікувальних заходів (медикаментозні та немедикаментозні), що мала суттєвий позитивний ефект.

Висновки. Ознаки опорно-рухових порушень у жінок в перименопаузі патогенетично пов'язані з віковими порушеннями в репродуктивній системі. Важливими елементами нових підходів цих порушень та підвищення якості життя цих пацієнток є включення в терапевтичний комплекс вітамінів групи D та селективних модуляторів естрогенових рецепторів. Розроблена схема лікувальних заходів з урахуванням патогенетичних особливостей опорно-рухових порушень приводить до більш раннього і стабільного клінічного ефекту, не викликає змін у репродуктивних органах, що достатньо безпечно в перименопаузі.

Ключові слова: корекція перименопаузальних порушень; остеопенія; остеопороз.

КОРЕКЦИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Цель исследования – изучение признаков остеопороза у женщин перименопаузального возраста, разработка эффективных методов его лечения с предупреждением осложнений и улучшением качества жизни.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 52 женщины в возрасте от 50–60 лет. Первая группа – больные с легкой (I) степенью остеопении (19 (36,6 %) пациенток), вторая – со средней (II) степенью остеопении (15 (28,8 %) пациенток), третья (III) – с остеопорозом (18 (34,6 %) пациенток). Контрольную группу составили 52 женщины с физиологическим течением перименопаузы. Всем женщинам проводились исследования минеральной плотности костной ткани (денситометрия), исследования минерального баланса, определение в сыворотке крови аутоантител к коллагену и эластину.

Результаты исследования и их обсуждение. По результатам компьютерной рентгеноденситометрии, у 19 (36,5 %) больных ИКИ составил $0,54 \pm 0,03$, Т-индекс $-(-1,5 \pm 0,4)$, что соответствовало остеопении; у 15 (28,8 %) больных ИКИ составил $0,50 \pm 0,04$, Т-индекс $-(-2,2 \pm 0,3)$, что соответствовало выраженной остеопении; у 18 (34,6 %) больных ИКИ $-0,41 \pm 0,04$, Т-индекс $-(-2,9 \pm 0,3)$, что соответствовало признакам остеопороза. В обследованных женщин снижение уровня общего кальция и магния сыворотки крови коррелирует с развитием нарушений опорно-двигательной системы в перименопаузе. У женщин с остеопорозом определяются в достоверно значимых количествах антитела к коллагену и эластину. Для лечения женщин применяли схему лечебных мероприятий (медикаментозные и немедикаментозные), которая имела существенный положительный эффект.

Выводы. Признаки опорно-двигательных нарушений у женщин в перименопаузе патогенетически связаны с возрастными нарушениями в репродуктивной системе. Важными элементами новых подходов к коррекции этих нарушений и повышения качества жизни пациенток является включение в терапевтический комплекс витаминов группы D и селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов. Разработанная схема лечебных мероприятий с учетом патогенетических особенностей опорно-двигательных нарушений приводит к более раннему и стабильному клиническому эффекту, не вызывает изменений в репродуктивных органах, что достаточно безопасно в перименопаузе.

Ключевые слова: коррекция перименопаузальных нарушений; остеопенія; остеопороз.

TREATMENT OF MUSCULOSKELETAL DISORDERS IN WOMEN IN PERIMENOPAUSE

The aim of the study – to investigate the signs of osteoporosis in women in perimenopausal age. Furthermore, we aimed to develop an effective method of treatment of osteoporosis in perimenopausal women and design strategies to prevent the complications in order to improve the quality of life.

Materials and Methods. The study included 52 women aged 50–60 years. The group 1 consisted of patients with mild (I) degree of osteopenia (19 (36.6 %) patients), the group 2 included patients with moderate (II) degree of osteopenia (15 (28.8 %) patients), the group 3 (III) comprised of patients with osteoporosis (18 (34.6 %) patients). The control group consisted of 52 women in perimenopause phase. All women were assessed based on the following parameters: bone mineral density (densitometry), mineral balance and the level of antibodies to collagen and elastin.

Results and Discussion. The X-ray densitometry revealed that in 19 (36.5 %) patients cortical thickness index was (0.54 ± 0.03) and the T-index was (-1.5 ± 0.4) , which corresponded to osteopenia. In 15 (28.8 %) patients cortical thickness index was (0.50 ± 0.04) , the

T-index was (-2.2 ± 0.3) , which corresponded to severe osteopenia; finally, in the 18 (34.6 %) patients examined the cortical thickness index was (0.41 ± 0.04) and T-index was (-2.9 ± 0.3) , which indicated the onset of osteoporosis. The total calcium and magnesium levels were decreased in all patients enrolled in the study, which correlated with the development of musculoskeletal disorders prevalent during perimenopause. We determined the antibody to collagen and elastin in patients who exhibited signs of osteoporosis. Women enrolled in the study underwent the therapy which was specifically designed for this study and resulted in significant improvement.

Conclusions. Signs of musculoskeletal disorders in women in perimenopausal stage are associated with age-related disorders of the reproductive system. It is important to focus on improving the quality of life of these patients. The therapy proposed includes a combination of vitamin D and selective estrogen receptor modulators. The therapy designed in this study results in more effective and stable clinical outcomes for patients.

Key words: treatment of perimenopausal disorders; osteopenia; osteoporosis.

ВСТУП. У цілому світі складається тенденція до збільшення кількості жінок зрілого та похилого віку. В розвинених країнах процентне співвідношення жінок, старших 50 років, за останнє сторіччя зросло втричі. В Україні жіноче населення цього віку складає понад 35 % і майже п'яту частину всього населення країни [1]. Перименопаузальний період являє собою фізіологічний стан жінки, впродовж якого на тлі загальних змін організму домінують інволютивні процеси в репродуктивній системі з переходом на інший режим існування. Перименопауза збігається з періодом найбільшої професійної активності жінки, що викликає підвищений інтерес вчених не тільки з медичної, але і з соціальної точки зору.

Достатньо складні і різноманітні патогенетичні ланки перименопаузальних розладів. Ендокринно-вегетативний криз, що виникає в результаті дефіциту естрогенів, призводить до порушень адаптаційних процесів, які, у свою чергу, сигналізуються багатьма системними змінами в організмі і ведуть до окремих синдромів: нейровегетативного, психоемоційного, метаболічного, урогенітального, опорно-рухового [2, 3].

Виникнення цих симптомокомплексів має загальну основу, але і окремі етіопатогенетичні шляхи розвитку, виникає як ізольовано, так і в поєднанні з екстрагенітальною патологією.

Одним із поширених розладів перименопаузального синдрому є остеопороз. Це системне захворювання скелета, що характеризується зниженням маси кісток та порушенням мікроархітекони кісткової тканини, внаслідок чого значно підвищується крихкість кісток. У цьому випадку мова йде про первинний остеопороз, що виникає внаслідок обмінно-ендокринно-імунних порушень, притаманних перименопаузі [4]. Особливої актуальності ця проблема набула у зв'язку з високою розповсюдженістю і тяжкими наслідками (переломи кінцівок, хребта, артропатії, едентулізм), що призводять до непрацездатності, різкого погіршення якості життя, підвищення смертності, тобто ця проблема має величезне медико-соціальне і економічне значення [5].

Аналіз багатьох досліджень дозволяє розглядати проблему вікових опорно-рухових порушень достатньо чітко і послідовно, що дає можливість надавати жінкам лікувальну та профілактичну допомогу, але різноманітні терапевтичні, медикаментозні й немедикаментозні схеми часто містять препарати складної комбінованої структури, що мають загрозливі побічні ефекти та протипоказання [6]. Практикуючі лікарі-гінекологи призначають такі схеми неохоче і з небезпечкою.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчення ознак остеопорозу в жінок перименопаузального віку, розробка ефективних

методів його лікування з попередженням ускладнень та покращенням якості життя.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Під наглядом перебували 52 жінки віком від 50–60 років (середній вік $55,6 \pm 0,49$), які поділялися на 3 групи залежно від ступеня тяжкості опорно-рухових порушень. Перша група – хворі з легким (I) ступенем остеопенії (19 (36,6 %) пацієнток), друга – з середнім (II) ступенем остеопенії (15 (28,8 %) пацієнток), третя (III) – хворі на остеопороз (18 (34,6 %) пацієнток). Контрольну групу склали 52 жінки з фізіологічним перебігом перименопаузи. Критеріями ступеня тяжкості були дані досліджень мінеральної щільності кісткової тканини (денситометрія), скарги, об'єктивне дослідження жінок. Загальними скаргами хворих були періодичні болі у крижовій та поперековій ділянці, особливо після фізичних навантажень, болі в кістках таза, великих суглобах, ребрах, потилиці, шиї. У багатьох пацієнток були зміни росту, сутулість. В анамнезі 20 (38,5 %) хворих мали перелом променевої кістки, 8 (15,4 %) – плечової кістки, 6 (11,5 %) – перелом хребта. У 14 (56,0 %) пацієнток були ознаки пародонтозу.

Всім пацієнткам було проведено загальноклінічне дослідження. Для діагностики опорно-рухових порушень використовували метод оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини за допомогою комп'ютерної рентгеноденситометрії з програмним забезпеченням «АРМ-Остеолог», розробленим у відділенні клінічної фізіології і патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології АМН України (Патент № 200101102115 від 11.01.2001 р.).

Визначали такі параметри, як: показники кортикальних індексів (KI) – II, III, IV, V (в умовних одиницях); інтегральний кортикальний індекс (IKI); індекс маси тіла; показники жорсткості; еквівалент щільності; показник яскравості; щільність реальна; критерій T (SD); критерій Z (SD). Всі вимірювання були зроблені одним і тим же оператором.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ, ступінь зміни мінеральної щільності кісткової тканини оцінювали за T-індексом та інтегральним кортикальним індексом.

Дослідження мінерального балансу проводили шляхом оцінки рівня загального кальцію ($Ca_{\text{зар}}$), фосфору неорганічного ($P_{\text{неорг}}$) і магнію (Mg) фотометричним методом за допомогою стандартних наборів НВП «Філісис-Діагностика» (Україна).

Також у сироватці крові визначали автоантитіла до колагену та еластину методом ІФА, використовуючи стандартні набори тест-системи «Гранум» (Харків).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакета аналізу даних «Microsoft Excel» та програми

«Biostat» із застосуванням критерію Стюдента. Результати досліджень вважалися достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Оцінка змін показників мінеральної щільності кісткової тканини показала таке: при рентгенологічному дослідженні хребта у 24 (46,2 %) жінок діагностовано остеохондроз, у 18 (34,6 %) – виявлені зміни, які характерні для остеопорозу (витончення поперечних трабекул, потовщення поздовжніх трабекул). У 10 (19,2 %) виявлені рентгенологічні зміни, які характерні для остеоартрозу в дуговідросткових і крижово-клубових суглобах. Серед них пацієнтки з тазостегново-поперековим синдромом, що являє собою стійку сукупність дегенеративно-деструктивних порушень у попереково-крижовому відділі хребта, викликаних змінами біомеханіки таза у пацієнток з деформуючим остеоартрозом кульшового суглоба, який діагностовано у 2 (3,8 %) жінок.

За результатами комп'ютерної рентгеноостеоденситометрії, пацієнтки розподілилися таким чином: у 19 (36,5 %) хворих ІКІ склав $0,54 \pm 0,03$, Т-індекс – $(-1,5 \pm 0,4)$, що відповідало остеопенії; у 15 (28,8 %) хворих ІКІ склав $0,50 \pm 0,04$, Т-індекс – $(-2,2 \pm 0,3)$, що відповідало вираженій остеопенії; у 18 (34,6 %) хворих ІКІ – $0,41 \pm 0,04$, Т-індекс – $(-2,9 \pm 0,3)$, що відповідало остеопорозу. Аналогічні показники в жінок із фізіологічною перименопаузою – ІКІ – $(0,56 \pm 0,04)$.

Рівень мікроелементів в обстежених жінок виявив наступне: достовірне зниження середніх значень концентрації загального кальцію і магнію у жінок з порушеннями опорно-рухової системи (за даними денситометрії) порівняно з жінками контрольної групи з нормальним рівнем МЩКТ, отриманий факт вказує на те, що зниження рівня загального кальцію і магнію сироватки крові корелює з розвитком порушень опорно-рухової системи в перименопаузі (табл. 1).

Вміст автоантитіл до колагену та еластину в пацієнток досліджуваних груп виявився таким (табл. 2).

Привертає увагу те, що в жінок з остеопорозом, на відміну від жінок з остеопенією, визначаються в достовірно значущих кількостях антитіла до колагену й еластину.

Поява в сироватці крові підвищеної кількості автоантитіл до будь-яких тканин пов'язана з порушенням обміну

речовин та імунно-ендокринних зв'язків, а також із зниженням регуляторної функції імунної системи. Автоантитіла через опосередковувані ними реакції здатні викликати у тканинах імунопатологічні процеси, порушувати структурну цілісність органів або тканин та збої у їх функціонуванні.

Для лікування жінок з опорно-руховими порушеннями в перименопаузі ми застосували наступну схему лікувальних заходів, що мала суттєвий позитивний ефект і була достатньо адекватною та безпечною для здоров'я жінок.

Важливим компонентом терапії було раціональне харчування (перевага рослинної їжі, збагаченої клітковиною, бобові культури, хліб з цільними зернами пшениці, насіння соняшника, ягоди, соєві продукти, збагачені фітоестрогенами). Крім овочів та фруктів, у раціон харчування включали молочні продукти, рослинні жири, незжирене м'ясо, птицю, рибу. З немедикаментозних методів використовували гідротерапію, загальні хвойні ванни, гарячі ножні ванни, бальнеотерапію в звичній кліматичній зоні (перлинні, кисневі, радонові, йодобромні ванни), рефлексотерапію.

Пацієнтки з опорно-руховими порушеннями, крім зазначених немедикаментозних заходів, отримували вітамін D – холекальциферол, який призначали по 1 капсулі (50 мг) на добу внутрішньо протягом 2-х місяців. Найважливішою функцією цієї речовини є регулювання метаболізму кальцію та фосфатів, що сприяє фізіологічній мінералізації кісток, абсорбції кальцію та фосфатів з кишечника. Вітамін D бере участь у функціонуванні імунної системи, особливо у виробництві лімфоцитів. Завдяки комплексній дії холекальциферол позитивно впливає на скелетно-м'язову систему в жінок у перименопаузі на тлі естрогенного дефіциту та метаболічних порушень.

Також у терапію включали ралоксифену гідрохлорид – селективний модулятор естрогенових рецепторів, що діє як агоніст на нерепродуктивні органи і як антагоніст на репродуктивні. Підвищує концентрацію глобулінів, що зв'язують статеві гормони, нормалізує процеси резорбції в кістках, підвищує їх масу, стабілізує ліпідний обмін. Препарат застосовували в дозі 60 мг на добу, внутрішньо, протягом 2-х місяців.

Вже через 3–4 тижні після початку лікування всі жінки відзначили покращення самопочуття. Зменшення болю в

Таблиця 1. Мікроелементи сироватки крові у хворих з порушеннями опорно-рухової системи (M±σ)

Групи обстежених	Ca _{зар'} ммоль/л	P _{неорг'} ммоль/л	Mg, ммоль/л
Хворі з легким ступенем остеопенії (n=19)	2,21±0,18*	0,84±0,09	0,82±0,05*
Хворі із середнім ступенем остеопенії (n=15)	2,22±0,16*	0,86±0,08	0,80±0,04*
Хворі на остеопороз (n=18)	2,20±0,19*	0,87±0,06	0,79±0,06*
Контрольна група (n=52)	2,53±0,2	1,03±0,09	0,91±0,09

Примітка. * $p < 0,05$ – достовірність відмінностей між показниками хворих та контрольної групи.

Таблиця 2. Рівень вмісту автоантитіл у сироватці крові хворих з опорно-руховими порушеннями

Показники, відн. од.	Хворі з легким ступенем остеопенії (n=19)	Хворі із середнім ступенем остеопенії (n=15)	Хворі на остеопороз (n=18)	Контрольна група (n=52)
АТ до колагену	1,2±0,1	1,4±0,1	1,6±0,2*	1,1±0,1
АТ до еластину	1,2±0,1	1,3±0,1	1,4±0,2*	1,1±0,1

Примітка. * $p < 0,05$ – достовірність відмінностей між показниками хворих та контрольної групи.

ділянках суглобів у 35 (67,3 %) жінок, у 49 (94,2 %) жінок зменшення болю у хребті та попереку. Рецидиви пародонтозу були відсутні.

Через 2 місяці терапії, тобто після закінчення курсу лікування, на біль у ділянці кісток таза, хребта, суглобів скаржилися 12 (23,1 %) жінок, у цих хворих періодичність і вираженість больового синдрому зменшилась. Відзначилося підвищення толерантності до фізичного навантаження. Відсутні загострення пародонтозу та випадки переломів.

Аналізуючи дані денситометрії у пацієнок після закінчення курсу лікування, відзначено, що у 7 (13,5 %) жінок ІКІ склав $0,60 \pm 0,02$, що відповідає віковій нормі. У 20 (38,5 %) жінок ІКІ склав $0,54 \pm 0,03$, Т-індекс $-(-1,5 \pm 0,4)$, що відповідало остеопенії. У 15 (28,8 %) пацієнок ІКІ був $0,49 \pm 0,02$, Т-індекс $-(-2,2 \pm 0,3)$, що відповідало вираженій остеопенії. У 10 (19,2 %) хворих ІКІ склав $0,42 \pm 0,04$, Т-індекс $-(-2,9 \pm 0,3)$, що є ознакою остеопорозу.

Після закінчення курсу лікування рівень мікроелементів у пацієнок відповідав значенням вікової норми.

Через 2 місяці після лікування в жінок із вираженою остеопенією та остеопорозом визначилося достовірне

зниження автоантитіл до колагену ($1,1 \pm 0,1$) та еластину ($1,1 \pm 0,1$), що вказує на нормалізацію обмінних процесів, як в організмі в цілому, так, зокрема, в кістковій тканині.

ВИСНОВКИ. Ознаки опорно-рухових порушень у жінок в перименопаузі патогенетично пов'язані з віковими порушеннями в репродуктивній системі. Важливими елементами нових підходів цих порушень та підвищення якості життя цих пацієнок є включення в терапевтичний комплекс вітамінів групи D та селективних модуляторів естрогенових рецепторів. Розроблена схема лікувальних заходів з урахуванням патогенетичних особливостей опорно-рухових порушень приводить до більш раннього і стабільного клінічного ефекту, не викликає змін у репродуктивних органах, що достатньо небезпечно в перименопаузі.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. У цілому, подальше вивчення та оцінка багатьох аспектів патогенезу опорно-рухових порушень у жінок в перименопаузі дозволить удосконалити терапевтичні підходи до вирішення проблем здоров'я жінки і визначення медико-соціальних аспектів підвищення якості життя в перехідному та старечому віці.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дністрянська А. П. Комплексна корекція клінічних проявів перименопаузального періоду у жінок / А. П. Дністрянська // Здоров'я жінки. – 2014. – № 10. – С. 157–162.

2. Современный подход к проблеме остеопороза у женщин, находящихся в климактерическом периоде / П. Н. Веропотвелян, Н. П. Веропотвелян, Е. А. Маркин, А. С. Сагань // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – № 8. – С. 34–40.

3. The pathogenesis of osteoarthritis involves bone, cartilage and synovial inflammation: may estrogen be a magic bullet? / M. A. Karsdal, A. C. Bay-Jensen, K. Henriksen, C. Christiansen // Menopause Int. – 2012. – Vol. 18 (4). – P. 139–146.

4. Дегенеративно-дистрофические заболевания опорно-двигательного аппарата у женщин в климактерии / В. В. Беспоясная, Т. А. Ермоленко, Е. А. Колоденко, Т. Н. Ямилова // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. – 2012. – № 3. – С. 52–56.

5. Вознюк Л. А. Переломи у жінок з остеопорозом в постменопаузальний період / Л. А. Вознюк // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 3. – С. 111.

6. Кишакевич И. Т. Влияние менопаузального остеопороза на изменения качества жизни пациенток / И. Т. Кишакевич // Здоровье женщины. – 2013. – № 5. – С. 117–119.

REFERENCES

1. Dnistrianska, A.P. (2014). Kompleksna korekciia klinichnykh proiaviv perymenopauzalnoho periodu u zhinok [Complex correction of clinical manifestations of perimenopausal period in women]. *Zdorovye zhenshchiny – Health of a Woman*, 10, 157-162 [in Ukrainian].

2. Veropotvelyan, P.N., Veropotvelyan, N.P., Markin, G.O., & Sagan, O.S. (2013). Sovremennyy podkhod k probleme osteoporozu u zhenshchin, nakodyashihhsya v klimaticheskome periode [Modern approach to the problem of osteoporosis in women in menopause]. *Meditsynkiye aspekty zdorovya zhenshchiny – Medical Aspects of Women's Health*, 8, 34-40 [in Russian].

3. Karsdal, M.A., Bay-Jensen, A.C., Henriksen, K., & Christiansen, C. (2012). The pathogenesis of osteoarthritis involves bone, cartilage and synovial inflammation: may estrogen be a magic bullet? *Menopause Int.*, 18 (4), 139-146.

4. Bespoyasnaya, V.V., Ermolenko, T.A., Kolodenco, E.A., & Yamilova, T.N. (2012). Degenerativno-distrofichiskiye zabolvaniya oporno-dvigatel'nogo aparata u zhenshchin v klimakterii [Degenerative-dystrophic diseases of the musculoskeletal system in women in menopause]. *Meditsinskaya reabilitatsiya, kurortologiya, fizioterapiya – Medical Rehabilitation, Balneology, Physiotherapy*, 3, 52-56 [in Russian].

5. Vozniuk, L.A. (2013). Perelomy u zhinok z osteoporozom v postmenopauzalnyi period [Fracture in women with osteoporosis in the postmenopausal period]. *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal – Ukrainian Rheumatology Journal*, 3, 111 [in Ukrainian].

6. Kishakevich, I.T. (2013). Vliyaniye menopauzal'nogo osteoporozu na izmeneniya kachestva zhizni patsiyentok [The effect of menopausal osteoporosis on changes in the quality of life of patients]. *Zdorovye zhenshchiny – Health of a Woman*, 5, 117-119.

Отримано 05.03.19

©М. О. Щербина, О. П. Ліпко, І. М. Щербина, О. В. Мерцалова, Л. В. Потапова
Харківський національний медичний університет МОЗ України

НОВІ ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ НЕСПРИЯТЛИВИХ ПЕРИНАТАЛЬНИХ НАСЛІДКІВ У ЖІНОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ

Мета дослідження – підвищення ефективності профілактики несприятливих перинатальних наслідків у жінок із звичним невиношуванням вагітності шляхом оптимізації тактики передгравідарної підготовки на підставі розробки нових консервативних методів лікування ІЦН.

Матеріали та методи. Вивчено перебіг вагітності та пологів у 56 жінок при одноплідній вагітності з ІЦН. Застосовано клініко-лабораторні та інструментальні методи обстеження, вивчено стан метаболізму сполучної тканини, проведено імунологічні дослідження, дослідження мікроциркуляції в судинному руслі шийки матки, статистичну обробку отриманих даних.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз отриманих даних визначає напрямок розвитку заходів з лікування невиношування вагітності і профілактики перинатальних втрат шляхом включення філерів на основі ГК у систему передгравідарної підготовки в жінок з ІЦН для відновлення фізіологічних процесів сполучної тканини шийки матки під час наступної вагітності.

Висновки. Виражені клініко-анамнестичні ознаки дисплазії сполучної тканини, як і біохімічні ознаки патології обміну колагену і глікозаміногліканів, імунологічна дисфункція і локальні мікроциркуляторні порушення, є важливими прогностичними ознаками розвитку ІЦН і невиношування вагітності. Передгравідарна корекція ІЦН із застосуванням філерів на основі ГК має значні переваги порівняно з традиційними методами лікування ІЦН та є важливим напрямком профілактики несприятливих перинатальних наслідків у жінок із невиношуванням вагітності.

Ключові слова: істміко-цервікальна недостатність; дисплазія сполучної тканини; гіалуронова кислота.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Цель исследования – повышение эффективности профилактики неблагоприятных перинатальных исходов у женщин с привычным невынашиванием беременности путем оптимизации тактики предгравидарной подготовки на основании разработки новых консервативных методов лечения ИЦН.

Материалы и методы. Изучено течение беременности и родов у 56 женщин при одноплодной беременности с ИЦН. Применено клинико-лабораторные и инструментальные методы обследования, изучено состояние метаболизма соединительной ткани, проведено иммунологические исследования, исследования микроциркуляции в сосудистом русле шейки матки, статистическую обработку полученных данных.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ полученных данных определяет направление развития мероприятий по лечению невынашивания беременности и профилактике перинатальных потерь путем включения филлеров на основе ГК в систему предгравидарной подготовки у женщин с ИЦН для восстановления физиологических процессов соединительной ткани шейки матки во время следующей беременности.

Выводы. Выраженные клинико-анамнестические признаки дисплазии соединительной ткани, как и биохимические признаки патологии обмена коллагена и гlicosaminoglycanов, иммунологическая дисфункция и локальные микроциркуляторные нарушения, являются важными прогностическими признаками развития ИЦН и невынашивания беременности. Предгравидарная коррекция ИЦН с применением филлеров на основе ГК имеет значительные преимущества по сравнению с традиционными методами лечения ИЦН и является важным направлением профилактики неблагоприятных перинатальных исходов у женщин с невынашиванием беременности.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность; дисплазия соединительной ткани; гиалуроновая кислота.

NEW APPROACHES IN PREVENTION OF UNFAVOURABLE PERITONEAL OUTCOMES IN WOMEN WITH MISCARRIAGE

The aim of the study – to improve the effectiveness of prevention strategies of perinatal outcomes in women with miscarriage. The method employed included the optimization of pre-conception care. Specifically we aimed to develop new methods of treatment of cervical insufficiency based on the treatment of 56 pregnant female patients who underwent traditional and alternative methods of cervical insufficiently treatment.

Materials and Methods. We studied pregnancy and labour among 56 female patients (pregnant with one child only) with cervical insufficiency. Both laboratory and clinical methods were employed to study metabolic state of tissue. Furthermore, immunobiology testing as well as microcirculation in the cervical vessels was examined. The data obtained in the study was statistically analysed.

Results and Discussion. The analysis revealed the future directions of the development of the therapy of miscarriage and prevention of perinatal loss. The strategy proposed incorporates fillers containing hyaluronic acid into the treatment of women with cervical insufficiency in order to stimulate physiological processes of the connective tissue of the cervix during the subsequent pregnancy.

Conclusions. The main determinants of cervical insufficiency and miscarriage include clinical manifestation of connective tissue dysplasia, biochemical pathology of collagen and glycosamides metabolism, immunological dysfunction and local lesions of the microcirculation. Treatment of cervical insufficiency using fillers containing hyaluronic acid shows clear advantage over the traditional methods of treatment and is an important strategy in prevention of negative perinatal outcomes in women with miscarriage.

Key words: cervical weakness; connective tissue dysplasia; hyaluronic acid.

ВСТУП. Проблема невиношування вагітності є одним із найважливіших питань у сучасному акушерстві, оскільки частота мимовільних викиднів по відношенню до загального числа вагітностей досягає, за даними різних джерел, до 20 % і не має тенденції до зниження. При цьому частота передчасних пологів сягає від 5 до 11 % і саме пізні репродуктивні втрати обумовлюють до 80 % перинатальної смертності в розвинених країнах, є найбільш соціально значущою проблемою [1, 2]. Серед поліетіологічного симптомокомплексу невиношування вагітності істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) є основною причиною передчасних пологів до 33–34 тижнів вагітності більш ніж у 35–40 % випадків [1, 3].

Істміко-цервікальна недостатність – патологічний стан перешийка і шийки матки, при цьому вони не здатні протистояти внутрішньоматковому тиску і утримувати плодове яйце, що збільшується в порожнині матки до своєчасних пологів (МКХ-10, код 034.3). Розрізняють органічну (посттравматична або вторинна) і функціональну форми даної патології. Вроджена форма ІЦН характерна для жінок із генітальним інфантилізмом і вадами розвитку матки. Істміко-цервікальна недостатність стає причиною передчасного переривання вагітності за рахунок укорочення і розм'якшення шийки матки, розкриття цервікального каналу призводить до порушення фізіологічних механізмів опори плодового яйця в нижньому сегменті матки. В процесі вагітності під час зростання маси плода і кількості навколоплідних вод збільшується внутрішньоматковий тиск на функціонально недостатній нижній сегмент матки, плодові оболонки пролабують у цервікальний канал, відбувається інфікування та їх передчасний розрив. Для того щоб такий розрив відбувся, досить незначного підвищення внутрішньоматкового тиску. У 6–9 % жінок цервікальна недостатність та описана клінічна картина зустрічаються навіть при першій вагітності. Більшість із цих жінок має прояви ендокринопатій, інфантилізму, постпубертатного адреногенітального синдрому тощо [1–3].

Традиційно істміко-цервікальна недостатність розцінювалася як результат травматизації шийки матки при попередніх пологах або як наслідок ендокринопатій, що призводять до гіперандрогенії. Проте в даний час велика кількість досліджень розглядає шийку матки насамперед як орган, що має сполучнотканинну структуру [4]. Принципова відмінність сполучної тканини від будь-якого іншого типу тканини – це надлишок екстрацелюлярної матриці при порівняно невеликому числі клітин. В молекулярній біології ця структура визначена як складна мережа, сформована макромолекулами протеогліканів, колагену і еластину. Взаємодіючи із клітинами, ці структурні макромолекули підтримують структурну цілісність тканин. Всі макромолекули синтезуються фібробластами, численні ланцюги протеогліканів прикріплюються до особливого виду глікозаміногліканів – полімеру гіалуронової кислоти, званого гіалуронатом. Нитки гіалуронана скріплюють структуру тканини в єдине ціле, і цей полісахаридний «гель» може протистояти стисненню і розтягуванню екстрацелюлярного середовища і в той же час забезпечувати швидку дифузію між кров'ю і клітинами сполучної тканини. Порушення спроможності процесів, що лежать в основі передчасного дозрівання шийки матки, можуть розглядатися як прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Тому визначення діагностичних мар-

керів сполучнотканинної дисфункції становлять значний інтерес з точки зору профілактики ІЦН [3, 4].

У той же час, як припускає багато авторів, більше 75 % випадків невиношування вагітності пов'язані з імунологічними порушеннями, особливо в групах вагітних із вірусно-бактеріальною контамінацією піхви і цервікального каналу. Найбільш важливі імунопатологічні зміни, які супроводжують відторгнення вагітності, пов'язують насамперед із локальними імунними процесами і порушенням цитокінової активності, яка, у свою чергу, може впливати на структуру колагенових волокон і стан екстрацелюлярного матриксу тканин шийки матки. Результати вивчення патогенетичної ролі локальних імунних реакцій у жінок зі звичним невиношуванням часто мають суперечливий характер і диктують необхідність подальших методологічних удосконалень цього аспекту досліджень [4, 5].

Нині активно обговорюється й знаходить підтвердження в численних дослідженнях взаємозв'язок між змінами системи мікроциркуляції, тканинної перфузії та станом шийки матки, оскільки, за даними різних авторів, розлад капілярної ланки кровотоку посідає ключове місце в генезі різних захворювань. Порушення місцевої мікроциркуляції сприяють виникненню й розвитку патологічних процесів шийки матки, зокрема дефектам сполучної тканини, дослідження мікроциркуляції в епітелії шийки матки за допомогою методу лазерної доплерівської флуометрії (ЛДФ) має важливу діагностичну цінність, оскільки безпосередньо пов'язане з реєстрацією певних симптомів розладу кровотоку й порушення трофіки в тканинах [6].

Традиційним методом корекції ІЦН є хірургічний метод. У даний час розроблено велику кількість різних модифікацій хірургічного серкляжу, але всі мають істотний недолік – високий ризик ускладнень при виконанні операції після 18 тижнів гестації. До них відносяться: травми шийки матки; передчасне вилиття навколоплідної рідини та стимуляція пологової діяльності; інфікування; розрив матки; ускладнення анестезії і загроза життю матері. Двома широко поширеними побічними явищами шийкового серкляжу, які викликають занепокоєння, є ймовірність інфікування та вивільнення простагландинів під час цієї процедури, що фактично збільшує ризик настання передчасних пологів. У 5 % оперованих вагітних утворюється циркулярний рубець і в пологах розвивається дисточія шийки матки. Хоча загальний рівень основних післяопераційних ускладнень складає всього 2 %, до цього слід додати скрозання і прорізання шва у 3 %, підвищення частоти кесаревого розтину [1, 2, 7].

Пошук нових шляхів впливу на процеси відновлення структури цервікальної тканини в процесі передгравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням в анамнезі є основним напрямком запобігання передчасним пологам, оскільки на сучасному етапі тенденція вдосконалення консервативних методів лікування ІЦН, які є альтернативою хірургічній корекції неспроможності шийки матки і забезпечують максимальний результат з мінімальною інвазією, є найбільш перспективною. При цьому великий інтерес становлять дані про застосування в медицині ін'єкційних матеріалів – біоревіталізаторів, що на сьогодні визнані найкращими з точки зору ефективності та безпеки. Волюметричний і гідратуючий ефекти цих препаратів можуть бути використані в системі передгравідарної підготовки в жінок з ІЦН для відтворення

фізіологічних процесів ремоделювання сполучної тканини під час наступних вагітностей [8, 9].

Таким чином, питання, присвячені вивченню сучасних підходів до питань пошуку найбільш адекватних методів діагностики та профілактики невиношування вагітності в жінок з ІЦН, обмежені і є основою для подальших розробок.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – підвищення ефективності профілактики несприятливих перинатальних наслідків у жінок із звичним невиношуванням вагітності шляхом оптимізації тактики передгравідарної підготовки на підставі розробки нових консервативних методів лікування ІЦН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Вивчено перебіг вагітності та пологів у 56 жінок при одноплідній вагітності з ІЦН. Діагноз ІЦН встановлено згідно з даними гінекологічного обстеження щодо зміни консистенції і довжини цервікального каналу та розкриття зовнішнього вічка, УЗД-ознак збільшення діаметра внутрішнього вічка більше 6 мм і довжини шийки матки менше 25 мм.

Пацієнток було розподілено на дві клінічні групи: I група (основна) – 28 жінок, які отримували передгравідарну корекцію ІЦН шляхом використання філерів на основі гіалуронової кислоти (ГК); II група (порівняння) – 28 вагітних із хірургічною корекцією ІЦН (шви на шийку матки за методом А. І. Любимової в термінах до 22 тижнів гестації). Вік жінок в обох групах коливався від 21 до 39 років і склав у середньому ($27 \pm 2,2$) у першій групі і ($28 \pm 3,4$) року в другій групі.

Обстеження жінок проводили згідно з клінічними протоколами МОЗ України з деталізацією акушерсько-гінекологічного анамнезу, застосуванням клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження.

Стан метаболізму сполучної тканини визначали методом хроматографії за рівнем екскреції з добовою сечею оксипроліну – одного з основних показників метаболізму колагену та глікозаміногліканів – полісахаридів екстрацелюлярного матриксу.

Рівень прозапальних і протизапальних цитокінів у цервікальному секреті визначали методом ІФА. Використовували комерційні тест-системи виробництва ЗАТ «Вектор Бест» (Росія).

У всіх пацієнток було проведено дослідження мікроциркуляції в мікроциркуляторному руслі шийки матки за допомогою методу лазерної доплерівської флуометрії (ЛДФ).

Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою стандартних методів варіаційної статистики із використанням пакетів програм BIOSTAT.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

При аналізі клініко-анамнестичних даних встановлено вісцеральні та фенотипові маркери синдрому дисплазії сполучної тканини (високий зріст, варикозна хвороба, пролапс мітрального клапана, міопія, нейроциркуляторна дистонія) в 43,3 % випадків, травматизацію цервікального каналу шийки матки після вишкрібання в 40 %, генітальний інфантилізм у 16,7 % пацієнток.

Клініко-анамнестичні дані всіх обстежених жінок виявили, що 5,2 % вагітностей закінчилися терміновими пологоми. В анамнезі медичне переривання вагітності склало 48 % у жінок I та 52,2 % у жінок II групи. У жінок з ІЦН виявлялися: запальні захворювання придатків матки (78,3 %), анемія (41 %), гострі респіраторні інфекції

(35,3 %), порушення менструальної функції (24,7 %), сечостатевої інфекції (23 %), психосоматичні розлади (12 %). Структура супутньої захворюваності не мала істотних відмінностей у жінок I та II груп.

Жінкам I групи проводили передгравідарну корекцію істміко-цервікальної недостатності, використовували міні-інвазивне втручання – інтрацервікальне введення філерів на основі гіалуронової кислоти. Термін спостереження склав 2–5 місяців до настання вагітності і далі впродовж вагітності пологів та післяпологового періоду.

Клінічні ознаки загрози переривання вагітності виявлено у 3 жінок (7,5 %) I групи та 12 пацієнток (42,7 %) II групи ($p < 0,001$).

Результати досліджень маркерів метаболізму колагену і екстрацелюлярного матриксу показали достовірне збільшення екскреції оксипроліну і глікозаміногліканів із сечею у пацієнток з ознаками сполучнотканинної дисплазії. При цьому вираженість біохімічних змін корелювала з тяжкістю патологічного процесу.

У жінок з невиношуванням вагітності на тлі ІЦН відзначалася локальна підвищена продукція прозапальних цитокінів (IL-1 та IL-6) у цервікальному секреті більш ніж у два рази, а ФНП- α – майже в 20 разів, що свідчить про активацію місцевих агресивних імунних реакцій. А враховуючи взаємозв'язок імунопатологічних і деструктивних тканинних процесів, слід відзначити виявлені зміни як один із прогностичних маркерів формування сполучнотканинної дисфункції шийки матки, формування ІЦН і розвитку невиношування вагітності.

При аналізі результатів вивчення мікрогемодинаміки у всіх хворих на ІЦН оцінювали статистично середні значення перфузії тканин та амплітудно-частотні коливання кровотоку. Було діагностовано порушення базального кровотоку, що виявлялося в зниженні показника мікроциркуляції (ПМ), що дає підставу визначити показники перфузії сполучної тканини маркером розвитку ІЦН. Ці характеристики мікрокровотоку у пацієнток I групи значно покращувалися після лікування й достовірно відрізнялися від таких у жінок групи порівняння. Середні значення ПМ у хворих I і II груп склали, відповідно, ($11,02 \pm 1,07$) пф.од. і ($5,67 \pm 0,04$) пф.од.

Фізіологічні пологи в I групі відбулися в 75 % жінок, дострокові пологи – у 25 %. У другій групі лише 43 % пологів відбулися у фізіологічний термін, передчасні пологи склали, відповідно, 28 %, у 29 % випадків вагітність завершилася мимовільним викиднем ($p < 0,05$).

За підсумками аналізу акушерського статусу обстежених жінок можна зробити висновок, що різні гестаційні ускладнення, несприятливі результати вагітностей, ускладнений перебіг пологів і народження недоношених дітей частіше відзначалися у вагітних з ІЦН на тлі виражених ознак недиференційованої сполучнотканинної дисплазії.

ВИСНОВКИ. Аналіз отриманих даних підтверджує патогенетичний зв'язок між ІЦН і неспецифічною дисплазією сполучної тканини і визначає напрямок розвитку заходів з лікування невиношування вагітності та профілактики перинатальних втрат шляхом включення в терапевтичний комплекс препаратів, що впливають на структуру сполучної тканини.

Виражені клініко-анамнестичні ознаки дисплазії сполучної тканини, як і біохімічні ознаки патології обміну колагену

та глюкозаміногліканів, імунологічна дисфункція і локальні мікроциркуляторні порушення, є важливими прогностичними ознаками розвитку ІЦН і невиношування вагітності.

Передгравідарна корекція ІЦН із застосуванням філерів на основі ГК має значні переваги порівняно з традиційними методами лікування ІЦН та є важливим напрямком профілактики несприятливих перинатальних наслідків у жінок із невиношуванням вагітності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Невынашивание беременности: патогенез, диагностика, лечение. Клиническое руководство / под ред. А. Н. Стрижакова. – М., 2011. – 72 с.
2. Sadler L. Cervical surgery and preterm birth / L. Sadler, A. Saftlas // *J. Perinat. Med.* – 2007. – Vol. 35, No. 1. – P. 5–9.
3. Всемирная организация здравоохранения, 2015, Глобальная стратегия охраны здоровья женщин и детей, 2016–2030. Женева. – http://www.who.int/pmnch/activities/jointactionplan/20100910_gswch_russian.pdf?ua=1.
4. Маркін Л. Б. Функціональна істміко-цервікальна недостатність як прояв недиференційованої ДСТ / Л. Б. Маркін, У. Є. Прокіп // Збірник праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Поліграф плюс, 2014. – С. 231–232.
5. Powrie F. Cytokine regulation of T cell function: potential for therapeutic intervention / F. Powrie, R. Coffman // *Immunology Today.* – 2013. – Vol. 14. – P. 270–275.

REFERENCES

1. Strizhakov, A.N., Davydov, A.I., Ignatko, I.V., & Belotserkovtseva, L.D. (Eds.). (2011). *Nevynashyvaniye beremennosti: patogenez, diagnostika, lecheniye. Klinicheskoye rukovodstvo [Miscarriage of pregnancy: pathogenesis, diagnosis, treatment. Clinical Guideline]*. Moscow [in Russian].
2. Sadler, L., & Saftlas, A. (2007). Cervical surgery and preterm birth *J. Perinat. Med.*, 35 (1), 5-9.
3. (2015). *World Health Organization. Global Strategy for Women's and Children's Health, 2016-2030*. Geneva. Retrieved from: http://www.who.int/pmnch/activities/jointactionplan/20100910_gswch_russian.pdf?ua=1.
4. Markin, L.B., & Prokip, U.Ye. (2014). Funktsionalna istmiko-tservikalna nedostatnist yak proiav nediferentsioivanoi DST [Functional cervical insufficiently manifestation of undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Collection of*

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Перспективні дослідження щодо подальшого вивчення етіопатогенетичних особливостей та нових малоінвазивних методів корекції звичного невиношування вагітності відкривають нові шляхи попередження акушерських та перинатальних ускладнень у пацієнток із групи ризику, що має важливе медико-соціальне значення для покращення здоров'я матері та новонародженого.

6. Precision of laser Doppler scanning in clinical use / M. Tucker, A. Hees, K. Hoffman [et al.] // *Clinic. Exp. Dermat.* – Vol. 20. – P. 371–376.
7. Жабченко И. А. Алгоритм акушерских действий при истмико-цервикальной недостаточности / И. А. Жабченко, В. Ф. Олешко // *Здоровье женщины.* – 2015. – № 6 (102). – С. 76–78.
8. Монгайт Г. Д. Филлеры на основе гиалуроновой кислоты / Г. Д. Монгайт, К. М. Колеман // *Дерматология.* – 2006. – № 19. – С. 141–150.
9. Petersen L. K. Cervical collagen in non-pregnant women with previous cervical incompetence / L. K. Petersen, N. Ulbjerg // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol. 67, No. 1. – P. 41–45.

articles of Assosiation of Obstetricians-gynaecologists of Ukraine, Kyiv: Polihraf plus [in Ukrainian].

5. Powrie, F., & Coffman, R. (2013). Cytokine regulation of T-cell function: potential for therapeutic intervention. *Immunology Today*, 14, 270-275.
6. Tucker, M., Hees, A., & Hoffman, K. (1995). Precision of laser Doppler scanning in clinical use. *Clinic. Exp. Dermat.*, 20, 371-376.
7. Zhabchenko, I.A., Oleshko, V.F. (2015). The algorithm of obstetric actions in case of cervical insufficiency. *Health of Women*, 6 (102), 76-78.
8. Mongat, G.D., & Koleman, K.M. (2006). Fillers based on hyaluronic acid. *Journal of Dermatology*, 19, 141-150.
9. Petersen, L.K., Ulbjerg, N. (2013). Cervical collagen in non-pregnant women with previous cervical incompetence. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 67 (1), 41-45.

Отримано 05.02.19

©Yu. Ya. Krut, A. A. Shevchenko, V. G. Syusyuka

Zaporizhzhia State Medical University

CURRENT OPPORTUNITIES FOR DETERMINING OF PREDICTORS OF THREATENED PRETERM LABOR

The aim of the study – to ascertain predictors of a threat of premature birth.

Materials and Methods. 63 patients participated in the gestation period of 22–34 weeks in a prospective open study. Pregnant women were divided into two groups. Thus, the group I included 44 pregnant women, with the threat of PL, and the group II included 19 patients with normal course of pregnancy.

All women were tested for body mass index (BMI), progesterone, insulin and cortisol on the day of admission.

Statistical processing of materials was carried out by using the software package "Statistica 6.0" (StatSoft, USA) and MedCalc. 10.2.0.0. To determine the predictors of the occurrence of a TPL, the method of binary logistic regression analysis was used. All statistical tests were two-sided; the $p < 0.05$ level was considered as significant.

Results and Discussion. An analysis of the results of the observation of 63 pregnant women was provided. In 12 women, pregnancy ended in preterm labor, which was 19 % of the total. The following indicators fell to the dependent predictors of TPL occurrence: body mass index (BMI) ≤ 24 kg/m² significantly increased the odds ratio (OR) of TPL 7.76 times; insulin level < 8.65 μ MO/ml significantly increased OR of TPL 5.14 times; OR of TPL increases in 7.02 times, in case that the level of cortisol is less than 577.9 ng/ml; progesterone < 139.5 ng/ml increases the odds ratio of TPL in 4.39 times. Taking into account the data of univariate regression analysis, multivariate models of independent predictors of TPL were created. According to the first model ($p = 0.0001$), independent risk factors for miscarriage include: the age of pregnant women over 25 years, an insulin level more than 8.7 μ MO/ml, and the level of cortisol less than 577.9 ng/ml. According to the second model ($p < 0.0001$), independent risk factors which increase the risk of TPL occurrence are: BMI less than 24 kg/m², insulin level more than 8.7 μ MO/ml, cortisol level less than 577.9 ng/ml. However, the most interesting is the third model ($p < 0.0001$) of independent risk factors for TPL. It includes four indicators: the level of progesterone, less than 139.5 ng/ml, the level of cortisol, less than 577.9 ng/ml, the BMI, less than 24 kg/m² and the age of pregnant, more than 25 years.

Conclusions. It was found that in pregnant women with a threat of preterm birth the age and BMI are the most informative, and in combination with the hormonal examination of women are of primary importance. The obtained results indicate the expediency of inclusion to the standard examination of pregnant women with a threat of premature birth, a comprehensive determination of the level of progesterone, insulin and cortisol, which will enable to identify the risk group for this complication in time and to propose preventive measures.

Key words: threat of preterm labor; progesterone; insulin; cortisol; prediction.

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ВИЗНАЧЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Мета дослідження – встановити предиктори загрози передчасних пологів.

Матеріали та методи. У проспективному відкритому дослідженні взяли участь 63 пацієнтки у терміні вагітності 22–34 тижні. Вагітні були розподілені на дві групи. Так, до I групи увійшли 44 вагітні, які мали ЗПП, а до II – 19 пацієнток із нормальним перебігом вагітності. У першу добу усім жінкам виконали визначення індексу маси тіла (ІМТ) і визначення прогестерону, інсуліну та кортизолу. Статистичне опрацювання матеріалів здійснювали із застосуванням пакетів програм «Statistica 6.0» (StatSoft, США) та MedCalc. 10.2.0.0. Для визначення предикторів виникнення ЗПП використали метод бінарного логістичного регресійного аналізу. Усі статистичні тести були двобічними, значущим вважали рівень $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведено аналіз результатів спостереження за 63 вагітними. У 12 жінок вагітність завершилась передчасними пологами, що становило 19 % від загальної кількості. До залежних предикторів виникнення ЗПП потрапили такі показники: індекс маси тіла (ІМТ) ≤ 24 кг/м² достовірно збільшував відношення шансів (ВШ) ЗПП у 7,76 раза; рівень інсуліну $< 8,65$ мкМО/мл вірогідно підвищував ВШ ЗПП у 5,14 раза; ВШ ЗПП зростало у 7,02 раза за умови, що рівень кортизолу був менший за 577,9 нг/мл; прогестерон $< 139,5$ нг/мл збільшував відношення шансів ЗПП у 4,39 раза. Зваживши дані уніваріантного регресійного аналізу, були створені мультіваріантні моделі незалежних предикторів ЗПП. Відповідно до першої моделі ($p = 0,0001$), до незалежних факторів ризику невиношування вагітності належать: вік вагітної понад 25 років, рівень інсуліну понад 8,7 мкМО/мл, рівень кортизолу, менший за 577,9 нг/мл. Згідно з другою моделлю ($p < 0,0001$), незалежними факторами ризику підвищення ризику виникнення ЗПП є: ІМТ, менший за 24 кг/м², рівень інсуліну понад 8,7 мкМО/мл, рівень кортизолу, менший за 577,9 нг/мл. Проте найбільш цікавою є третя модель ($p < 0,0001$) незалежних факторів ризику ЗПП. До неї увійшли чотири показники: рівень прогестерону, менший за 139,5 нг/мл, рівень кортизолу, менший за 577,9 нг/мл, ІМТ, менший за 24 кг/м², та вік вагітної понад 25 років.

Висновки. Було встановлено, що серед вагітних із загрозою передчасних пологів найбільш інформативними є вік та ІМТ, а в комплексі з гормональним обстеженням жінок мають першочергове значення. Включення до стандартного обстеження вагітних із загрозою передчасних пологів комплексного визначення рівня прогестерону, інсуліну та кортизолу дасть можливість своєчасно виявити групу ризику і запропонувати профілактичні заходи.

Ключові слова: загроза передчасних пологів; прогестерон; інсулін; кортизол; прогнозування.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕДИКТОРОВ УГРОЗЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Цель исследования – установить предикторы угрозы преждевременных родов.

Матеріали і методи. В проспективному відкритому дослідженні прийняли участь 63 пацієнтки в строку вагітності 22–34 тижнів. Вагітні були розділені на дві групи. Так, в I групу вошли 44 вагітні з загрозою ПР, а во II – 19 пацієнток з нормальним теченням вагітності. В перші сутки всім жінкам виконали визначення індексу маси тіла (ІМТ), прогестерона, інсуліна і кортизола. Статистичка обробка матеріалів здійснювалась з використанням пакетів програм «Statistica 6.0» (StatSoft, США) і MedCalc. 10.2.0.0. Для визначення предикторів виникнення загрози ПР використовували метод бінарного логістичного регресійного аналізу. Всі статистичні тести були двосторонніми, значимим вважали рівень $p < 0,05$.

Результати дослідження і їх обговорення. Проведен аналіз результатів спостереження за 63 вагітними. У 12 жінок вагітність завершилась преждевременними родами, що становило 19 % від загальної кількості. К зависимим предикторам виникнення УПР потрапили наступні показателі: індекс маси тіла (ІМТ) ≤ 24 кг/м² достовірно збільшував відношення шансів (ОШ) УПР в 7,76 разів; рівень інсуліна $< 8,65$ мкМЕ/мл достовірно підвищував ОШ УПР в 5,14 разів; ОШ УПР зростає в 7,02 разів при умові, що рівень кортизола менше 577,9 нг/мл; прогестерон $< 139,5$ нг/мл підвищує відношення шансів УПР в 4,39 разів. Приймаючи до уваги дані уніваріантного регресійного аналізу, були створені мультиваріантні моделі незалежних предикторів УПР. Згідно першої моделі ($p = 0,0001$), к незалежним факторам ризику невынашивания вагітності відносять: вік вагітної більше 25 років, рівень інсуліна більше 8,7 мкМЕ/мл, рівень кортизола менше 577,9 нг/мл. Згідно другої моделі ($p < 0,0001$), незалежними факторами ризику підвищення ризику виникнення УПР є: ІМТ менше 24 кг/м², рівень інсуліна більше 8,7 мкМЕ/мл, рівень кортизола менше 577,9 нг/мл. Однак найбільш цікавою є третя модель ($p < 0,0001$) незалежних факторів ризику УПР. В неї потрапили чотири показателі: рівень прогестерона менше 139,5 нг/мл, рівень кортизола менше 577,9 нг/мл, ІМТ менше 24 кг/м² і вік вагітної більше 25 років.

Висновки. Було встановлено, що у вагітних з загрозою преждевременних родов найбільш інформативними є вік і ІМТ, а в комплексі з гормональним обстеженням жінок мають первостепенне значення. Включення в стандартне обстеження вагітних з загрозою преждевременних родов комплексного визначення рівня прогестерона, інсуліна і кортизола дає можливість своєчасно виявити групу ризику і запропонувати профілактичні заходи.

Ключові слова: загроза преждевременних родов; прогестерон; інсулін; кортизол; прогнозування.

INTRODUCTION. One of the critical problems in preserving reproductive capacity is preventing of pregnancy loss. Premature babies make up the main "contribution" to the indicators of perinatal morbidity and mortality. Their share accounts for about 60–75 % of this pathology. More than 30–40 % of the cases for perinatal pathology and mortality are associated with or caused by premature birth [1]. Today, preterm labor (PL) is the main problem of obstetrics and perinatology not only in Ukraine but, the whole world. According to the research by Born Too Soon, which was attended by nearly 50 organizations (including the Global Alliance to Prevent Prematurity and Stillbirth – GAPPS), found that one in ten newborns are born prematurely [2–4]. Despite the progress of modern medicine and the introduction of modern perinatal technologies, the frequency of PL and the birth of premature infants is constantly increasing and ranges from 4.0 % to 15.0–20.0 %. In Ukraine, the frequency of PL ranges from 3.0 % to 12.0 % in different years, this corresponds to the average world trend [5, 6]. In 2018, it was 3.7 % in the Zaporizhzhia region, and according to the statistical data of the Zaporizhzhia Regional Perinatal Center – 13.0 %. However, it should be noted that the high rate at this medical institution is due to the specific orientation and the contingent of patients seeking for medical care. This is why the problem of stillbirth requires a detailed study of how to prevent as miscarriages, as PL and birth of children with low birth weight [1].

THE AIM OF THE STUDY – to ascertain predictors of a threat of premature birth.

MATERIALS AND METHODS. In a prospective open study, 63 patients at 22–34 weeks gestation were included. Pregnant women were involved in the study after signing voluntary consent information. The research was carried out on the basis of Zaporizhzhia Regional Perinatal Center, which is the clinical base for the Department of Obstetrics and Gynecology of ZSMU (the head of the department is MD,

Professor Yu. Ya. Krut). The average age of the pregnant women was (27.1 ± 0.8) ($M \pm SD$). The pregnant women were divided into two groups, depending on the course of the gestation period. Thus, group I included 44 pregnant women who had threatened preterm labor (TPL), and group II – 19 patients with a normal course of pregnancy.

On the first day, all women underwent an examination of the body mass index (BMI) and laboratory examination (determination of progesterone, insulin and cortisol).

Statistical processing of materials were carried out using the packages of programs "Statistica 6.0" (StatSoft, USA) and MedCalc. The normality of the distribution of quantitative characteristics was analyzed using the Shapiro-Ulyka test. The method of binary logistic regression analysis was used to determine the predictors of TPL. Factors that had a probable predictive value in one factor analysis were included in the multivariate model by the inverse step-by-step method for the determination of independent predictors. The data is presented as a ratio of odds and their confidence intervals. Cut-off values of the quantitative indicators included in the multi-factor logistic regression analysis were determined using ROC analysis. All statistical tests were bilateral, meaning that the level $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS AND DISCUSSION. Pregnant women with TPL accounted for 70 % (44 out of 63 pregnant women) of the total number of patients involved in the study. For 12 women, pregnancy ended with preterm birth, accounting for 19 % of the total. Most pregnant women (81 %) gave birth in the term of full-term pregnancy.

According to the results of the study, pregnant women with TPL had a 57 % ($p < 0.05$) greater duration of hospital stay after germination in comparison with women with normal course of pregnancy (6.9 ± 1.27) days versus (3.7 ± 0.33) days). This was due to the premature birth and in some cases the need for special medical care for preterm infants and resuscitation measures. In the structure of diseases of preterm

infants, the leading ones were: hypoxic-ischemic injury of the central nervous system with inhibition syndrome, neonatal jaundice, respiratory distress syndrome, predominantly type I, intraventricular cerebral hemorrhages and retinopathy of preterm ones. Two children had a congenital heart disease as an intraventricular septum defect and an atrial septum defect, 2 children had neonatal jaundice. Proved is the fact that the consequences of non-carrying of pregnancy for the mother's organism are infection of the uterus, associated with it courses of antibiotic therapy, disorders of lactation regulation, etc. [7]. Thus, according to scientific literature, TPL and prolongation of stay in a hospital due to premature births, preterm infants who require high-quality medical care from the first minutes of life are associated with the lack of a perfect scheme of therapy, prevention of TPL and the premature births itself [8]. Significance of the absence of a unified treatment scheme for TPL can be underlined by the high level of occurrence for this pathological condition, prolongation of the length of stay in the hospital, the need for intensive care, complications and (indirectly) an increase in the cost of treatment. PL is the main cause of perinatal morbidity and mortality, which accounts for up to 80 % of deaths of newborns. Among these infants in the group, the highest risk are those who were born with early PL. However, a high mortality rate persists among those, who were born in 32–36 weeks of gestation. In children born prematurely, survivors are determined by a number of adverse neonatal diseases: chronic pulmonary disease, retinopathy of preterm newborns, traumatic brain injury, necrotic enterocolitis and neonatal sepsis.

In the future, such children often have motor and sensory impairments, learning difficulties and behavioral problems.

In spite of the continuous improvement of neonatal services, which constantly increase the survival rate of early premature children, it is possible to influence the incidence and mortality of infants only by early detection, formation of a risk group of TPL among pregnant women and the selection of an effective prevention strategy for this condition.

In order to find out the factors that influence the course of pregnancy and increase the risk of premature birth, we

conducted an analysis of the results from the monitoring of 63 pregnant women who were observed in the Zaporizhzhia Perinatal Center. To determine the cut-off value of quantitative indicators that increase the risk of TPL, ROC analysis was used. We obtained the following distribution points for a number of indicators (Table 1): the age of pregnant women over 25 years (sensitivity 70.5 %, specificity 68.4 %, area under the ROC curve 0.638 (95 % CI 0.507–0.755, $p = 0.0594$)); body mass index (BMI) ≤ 24 kg/m² (sensitivity 47.7 %, specificity 89.5 %, area under the curve 0.623 (95 % CI 0.492–0.742, $p = 0.1207$)); Insulin > 8.65 μ Me/ml (75 % sensitivity, specificity 63.2 %, area under the curve 0.665 (95 % CI 0.535–0.779; $p = 0.02$), cortisol ≤ 577.9 ng/ml (sensitivity 56.8 %, specificity 84.2 %, area under the curve 0.665 (95 % CI 0.524–0.770, $p=0.05$), progesterone ≤ 139.5 ng/ml (sensitivity 34.1 %, specificity 89.5 %), area under the curve of 0.572 (95% CI 0.441–0.606; $p = 0.37$)).

By using logistic regression analysis, predictors of the threat of premature birth were identified. Factors that had a probable predictive value in one-factor analysis were further included in the multivariate model for the determination of independent predictors. Table 2 shows the data of a univariate and multivariate logistic regression analysis.

Consequently, all the above-mentioned indicators were included in the dependent predictors of the occurrence of TPL. They were: Body Mass Index (BMI) ≤ 24 kg/m² significantly increased the odds ratio (OR) of TPL at 7.76 times (95 % CI 1.598–37.683; $p = 0.011$); the level of insulin < 8.65 μ M/ml significantly increased OR of the TPL in 5.14 times (95 % CI 1.62–16.328; $p = 0.004$); the OR of TPL increased in 7.02 fold (95 % CI 1.784–2612; $p = 0.001$) in case that the cortisol level was less than 577.9 ng/ml; the progesterone level < 139.5 ng/ml increased the odds ratio of TPL in 4.39 times (95 % CI 0.8945–21.608; $p=0.0683$).

According to the models of multivariate logistic regression analysis (Table 2), independent factors which increase the risk of TPL are: age of pregnant women over 25 years, body mass index ≤ 24 kg/m², blood insulin level > 8.65 μ Me/ml, blood cortisol in serum ≤ 577.9 ng/ml and progesterone ≤ 139.5 ng/ml.

Table 1. Distribution point according to ROC analysis for the threat of preterm labor

Indicator, units	Area under ROC curve (AUC)	95% CI	Level of certainty, p	Distribution Point	Sensitivity,%	Specificity,%
Age, years	0.638	0.507- 0.755	0.05	> 25	70.5	68.4
BMI, kg/m ²	0.623	0.492- 0.742	0.12	≤ 24	47.7	89.5
Insulin, μ M/ml	0.665	0.535- 0.779	0.02	> 8.65	75.0	63.2
Cortisol, ng/ml	0.665	0.52– 0.770	0.05	≤ 577.9	56.8	84.2
Progesterone, ng/ml	0.572	0.441– 0.696	0.37	≤ 139.5	34.1	89.5

Table 2. Univariate risk analysis of the threat of premature birth

Indicator, units	Univariate analysis		
	The odds ratio, OR	Certainty, p	95 % confidence interval, CI
BMI, kg/m ²	7.76	0.011	1.59- 37.68
Age, years	5.17	0.005	1.61–16.54
Progesterone, ng/ml	4.39	0.068	0.89–21.60
Insulin, μ M/ml	5.14	0.005	1.61–16.32
Cortisol, ng/ml	7.02	0.005	1.78–27.61

Consequently, the TPL association with the age of pregnant women over 25 years significantly increases the odds ratio of premature infusion in 5.17 times, which may be the result of gradual depletion of maternal body, aging of the sex cells, prolonged influence of pathogens and toxic substances, and the presence and exacerbation of chronic pathology.

According to some authors, primipara women of the older age group, namely at the age over 35, have a high risk of PL, untimely rupture of amniotic membranes, clinically contracted pelvis, soft tissue ruptures, pathological blood loss in labor and a very high risk of development of discoordination of the delivery forces and asphyxia of newborns (A. N. Rybalka, V. A. Zabolotnov, N. A. Timofeeva, Yu. K. Pamfamirov, Yu. A. Kucherenko, F. Sh. Khuramshin, 2010).

Interesting is the fact that weight deficiency, concretely BMI ≤ 24 kg/m², significantly increases the risk of non-carrying of pregnancy in 7.76 times (Table 2).

According to our data, the unconditional effect on TPL results insulin level in serum. So, according to our study, an increase of insulin level more than 8.65 μ M/ml increases the odds ratio of TPL in 5.14 times (Table 2).

It is known that during the action of extreme factors on the organism nonspecific stress reactions are primarily aimed on stimulating of energy metabolism and providing of adaptive reactions and processes. By activating catabolic processes, catecholamines and glucocorticosteroids lead to hyperglycemia – one of the initial reactions of substrate energy supply. By activating catabolic processes, catecholamines and glucocorticosteroids lead to hyperglycemia – one of the initial reactions of substrate energy supply. As a result, the level of insulin in blood increases for some time. This physiological mechanism prevents the next teratogenic effect of glucose, which circulates in the bloodstream and reduces the level of stress [9, 10].

The odds ratio of TPL, according to our results, increases in 7.02 times in case that the reduction of cortisol level is

below the limit of 577.9 ng/ml, appears is, namely the initial increase in the content of cortisol with subsequent inhibition of its level on the background of the depletion of energy reserves. In our opinion in pregnant women, who are in a state of chronic stress, this fact is combined with a two-phase response of the adrenal glands on the pathological stress effect, namely the initial increase of cortisol with subsequent inhibition of its level against the background of the depletion of energy reserves.

After weighing the data of the univariate regression analysis, multivariate models of independent predictors of TPL were created (Table 3).

According to the first model ($p = 0.0001$), independent factors of risk of miscarriage include:

- the age of a pregnant woman over 25 years – increases the OR of TPL in 4.2 times (95 % CI, 1.12–15.50, $p = 0.03$);
- the insulin level more than 8.7 – increases the OR of TPL in 4.4 times (95 % CI 1.16–16.24; $p = 0.03$);
- the cortisol level less than 577.9 – increases the OR of TPL in 5.1 times (95 % CI 1.35–25.80; $p = 0.02$).

According to the second model ($p < 0.0001$), independent risk factors for increasing the risk of TPL are:

- BMI less than 24 kg/m² – increases the chance of a risk of threatening in 24.8 times (95 % CI 3.00 – 204.01; $p = 0.002$);
- the level of insulin more than 8.7 – increases the OR of a threat of non-carrying of pregnancy in 11.2 times (95 % CI 2.02 – 62.37; $p = 0.005$);
- the level of cortisol is less than 577.9 – increases the chances of a risk of miscarriage in 13.1 times (95 % CI 2.19 – 77.95; $p = 0.004$).

However, the most interesting is the third model ($p < 0.0001$) of independent risk factors for TPL of course. It includes four indicators:

- the level of progesterone less than 139.5 – increases the chances of TPL in 8.2 times (95 % CI 1.06 – 63.94; $p = 0.043$);

Table 3. Multivariate analysis of the risk of threatened preterm labor

Indicator, units	The odds ratio, OR	Certainty, p	95 % confidence interval, CI
Model 1			
BMI, kg/m ²			
Age, years	4.2	0.03	1.12–15.50
Progesterone, ng/ml			
Insulin, μ M/ml	4.3	0.03	1.16–16.24
Cortisol, ng/ml	5.9	0.02	1.35–25.80
Model 2			
BMI, kg/m ²	24.8	0.002	3.00–204.01
Age, years			
Progesterone, ng/ml			
Insulin, μ M/ml	11.2	0.005	2.02–62.37
Cortisol, ng/ml	13.1	0.004	2.19–77.95
Model 3			
BMI, kg/m ²	12.4	0.008	2.02–62.37
Age, years	4.5	0.05	3.0077–204.01
Progesterone, ng/ml	8.2	0.04	2.19–77.95
Insulin, μ M/ml			
Cortisol, ng/ml	10.6	0.006	3.00–204.01

– the level of cortisol less than 577.9 – increases the odds ratio of chances of the risk of miscarriage in 10.6 times (95 % CI 1.93 – 57.68; $p = 0.006$);

– BMI less than 24 kg/m² increases the OR of risk of threatening of pregnancy in 4.5 times (95 % CI 1.89 – 81.14; $p = 0.008$).

CONCLUSIONS. The results from the conducted research clearly show that the use of multivariate logistic regression analysis allowed to determine the predictors of threatened premature birth. Taking into account the obtained data, it was found that among pregnant women with a threat of preterm labor the most informative are age and BMI, and

in combination with the hormonal examination of women are of primary importance.

The obtained results indicate the expediency of inclusion to the standard examination of pregnant women with a threat of premature birth, a comprehensive determination of the level of progesterone, insulin and cortisol, which will enable to identify the risk group for this complication in time and to propose preventive measures.

PROSPECTS FOR FURTHER RESEARCH. Results of the study indicate the advisability of further research in this area. It is planned to assess the importance of independent and dependent predictors in accordance with the logistic regression analysis to assess the risk of premature birth.

LIST OF LITERATURE

1. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 рік / МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – К. : МВЦ «Медінформ», 2018. – 458 с.

2. Blencowe H. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications / H. Blencowe // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 2162–2172.

3. Dodd J. M. The role of progesterone in prevention of preterm birth / J. M. Dodd // *Int. J. Womens Health*. – 2009. – Vol. 1. – P. 73–84.

4. Mohangoo A. D. Gestational age patterns of fetal and neonatal mortality in Europe: Results from the EuroPeristat Project / A. D. Mohangoo // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6 (11). – P. e24727

5. Анищенко А. В. Анализ заболеваемости и смертности недоношенных новорожденных, имеющих дыхательные расстройства, в условиях крупного промышленного региона / А. В. Анищенко, Л. А. Левченко // *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. – 2011. – Т. 16, № 2. – С. 29–36.

6. Ніточко К. О. Аналіз захворюваності недоношених новонароджених в залежності від тривалості безводного проміжку / К. О. Ніточко // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 1. – С. 227–232.

7. Спиридонова Н. В. Состояние новорожденных у женщин при преждевременных родах в зависимости от наличия угрозы прерывания беременности в I, II, III триместрах гестации / Н. В. Спиридонова, Е. В. Мелкадзе // *Материалы XIV Всерос. науч. форума «Мать и дитя»*. – М., 2013. – С. 461–462.

8. Радзинский В. Е. Преждевременные роды и перспективы применения прогестерона для их профилактики / В. Е. Радзинский // *Здоров'я України*. – 2013. – № 1 (березень). – С. 96–98.

9. Can stress biomarkers predict preterm birth in women with threatened preterm labor? / A. García-Blanco, V. Diago, V. Serrano-De La Cruz [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2017. – Vol. 83. – P. 216–217.

10. Pearson J. Fetal programming and cortisol secretion in early childhood: A meta-analysis of different programming variables / J. Pearson, G. M. Tarabulsy, E. L. Bussières // *Infant Behav. Dev.* – 2015. – Vol. 40. – P. 204–215.

REFERENCES

1. *Shchorichna dopovid pro stan zdorovia naselelnia, sanitarno-epidemichnu sytuatsiiu ta rezultaty diialnosti systemy okhorony zdorovia Ukrainy. 2017 rik* [Annual report on the state of health of the population, the sanitary-epidemic situation and the results of the health care system of Ukraine. 2017]. Ministry of Health of Ukraine. Kyiv: IEC "Medinform" [in Ukrainian].

2. Blencowe, H. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*, 379, 2162-2172.

3. Dodd, J.M. (2009). The role of progesterone in prevention of preterm birth. *Int. J. Womens Health*, 1, 73-84.

4. Mohangoo, A.D. (2011). Gestational age patterns of fetal and neonatal mortality in Europe: Results from the EuroPeristat Project. *PLoS One*, 6 (11), e24727.

5. Anishchenko, A.V., & Levchenko, L.A. (2011). Analysis of morbidity and mortality of preterm infants with respiratory distress in a large industrial region. *Medico-social Problems of the Family*, 16 (2), 29-36.

6. Nitichko, K.O. (2012). Analysis of morbidity of preterm infants depending on the duration of the anhydrous

interval. *Taurian Medical and Biological Messenger*, 15 (2), 1, 227-232.

7. Spiridonova, N.V., & Melkadze, E.V. (2013). Sostoyaniye novorozhdenykh u zhenshchin pri prezhdevremennykh rodakh v zavisimosti ot nalichiya ugrozy prerivaniya beremennosti v I, II, III trimestrakh gestatsii [Condition of newborns in women with preterm labor depending on the presence of the threat of interrupting pregnancy in I, II, III trimesters of gestation]. *Materials of the XIV All-Russia. scientific Forum "Mother and Child"*. Moscow (pp. 461-462) [in Russian].

8. Radzinsky, V.E. (2013). Prezhdevremennyye rody i perspektivy primeneniya progesterone dlya ikh profilaktiki [Preterm labor and prospects for the use of progesterone for their prevention]. *Zdorovia Ukrainy – Health of Ukraine*, 1, 96-98 [in Russian].

9. García-Blanco, A., Diago, V., Serrano-De La Cruz, V. (2017). Can stress biomarkers predict preterm birth in women with threatened preterm labor? *Psychoneuroendocrinology*, 83, 216-217.

10. Pearson, J., Tarabulsy, G.M., & Bussières, E.L. (2015). Fetal programming and cortisol secretion in early childhood: A meta-analysis of different programming variables. *Infant. Behav. Dev.*, 40, 204-215.

Received 04.03.19

ДО ЮВІЛЕЮ ВИДАТНОГО УКРАЇНСЬКОГО ПЕДІАТРА ІВАНА СЕМЕНОВИЧА СМІЯНА

Іван Семенович Сміян – Батько української педіатрії, Світоч української науки, Великий Учитель багатьох поколінь та чуйний Лікар

На землі є тільки одне багатство:
любити і бути добрим...
Отець П'єр

Велике благо зібрати в серці Світло – аби освітити ним п'їтьму, аби пролити його на людей, які оточують Тебе. Це – світло наших помислів, наших вчинків, нашої любові, це – світло нашого життя, це – вічний Божественний вогонь наших сердець, поруч з яким стає тепліше, радісніше, і доля знов Тобі усміхається.

Таким Світочем української педіатричної спільноти є Іван Семенович Сміян – видатний український педіатр, відомий учений, талановитий педагог, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, академік Академії наук вищої школи України, заслужений працівник вищої школи України, відмінник охорони здоров'я.

І. С. Сміян давно став легендою сучасної педіатрії, клінічної медицини, медичної освіти та науки. Ця людина зі своїм життєвим шляхом, ставленням до людей і свого професійного обов'язку є величним прикладом доблесного служіння добру.

Не те, ким людина є,
А те, що робить,
становить її неминущу цінність.
Фрідріх Гебель

Цінністю І. С. Сміяна є його життя. Біографія Івана Семеновича надзвичайно яскрава. Його шлях далеко не завжди був устелений трояндами. Життя не раз випробувало на міцність колись ще зовсім юного, але дуже цілеспрямованого та вольового хлопчину із Сумщини. Він витримав усе. Блискуча кар'єра Івана Семеновича – це результат невпинної важкої праці, поєднаної з талантом та особливим даром лікаря, людини-гуманіста. Він підготував і виховав потужну плеяду своїх учнів-кандидатів та докторів медичних наук. Кожен з нас, хто пройшов школу Івана Семеновича Сміяна, мав щастя наукового спілкування з ним, відчув масштаб його наукових задумів, мрій, ідей, які стали базисом сучасної педіатрії.

Люди, в яких перебуває мудрість Божа,
стають відомими через добрі діла,
які роблять для людства.
Святий Джузеппе Москаті

Життя нашого корифея І. С. Сміяна завжди було і залишається дуже насиченим, цікавим, різноманітним. На

сьогодні активно працюють і продовжують його справу наукова педіатрична школа, яку він створив, та могутня армія лікарів-педіатрів, висококваліфікованих фахівців, які щоденно рятують життя малюкам.

Багатогранний талант Івана Семеновича яскраво вирізняється і в літературному доробку, який приносить задоволення та насолоду його колегам і послідовникам, його близьким та зовсім чужим людям, спраглим цілющого слова.

Спочатку було Слово,
і Слово було в Бога,
і Слово було Бог.
Євангелія від Іоанна

Як Святе Письмо – книга мудрості всіх віків, так і слово в літературно-художніх творах, книгах-спогадах І. С. Сміяна випромінюють життєву мудрість, несуть мир та спокій для душі, розкривають красу і цінність людського життя, досконалість Божого творіння. Кожна книга Івана Семеновича (а їх сьогодні вже 35) є джерелом світлого і доброго, щирого та справедливого, джерелом життєвої премудрості, розуміння добра в цьому суєтному світі, ковтком цілющої води. «Зроблене тобою до тебе ж і повернеться», і це правда. Добро, як зерно, посіяне в підготовлений ґрунт, сходять рясним урожаєм, і добрі справи з Божою благодаттю повертаються сторицею.

Іван Семенович Сміян – це еліта української педіатрії. «Еліта – це не просто ті люди, які вмiють побачити проблему і швидко знайти рішення. Це **люди, які вмiють дивитися далеко вперед**...», розуміючи наслідки власних рішень. Той, хто дивиться далеко, зберігає насамперед головне – людську гідність» (Любомир Гузар).

Але, мабуть, найголовнішим є те, що І. С. Сміян завжди був і залишається надзвичайно доброю, чуйною до інших ЛЮДИНОЮ. У багатьох життєвих, найскладніших драматичних, іноді й трагічних людських ситуаціях Іван Семенович знаходив слова та дії справжньої допомоги і розради.

Наш дорогий Учителю, Батьку! Ми щасливі, що Ви в нас є.

Ми бажаємо Вам здоров'я, щасливої долі, довгих років насиченого, яскравого, повного задумів та планів життя, всіх Божих ласк.

Господній Ангел хай охороняє.

В душі панують мир і доброта

На многії та благії літа!!!

Щастя Вам та Вашій прекрасній родині!

Із щирим серцем, глибокою вдячністю,
низьким поклоном,
Ваші учні

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, завіреним печаткою. Під текстом статті обов'язкові підписи всіх авторів. Окремо 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, ліве – 3 см, праве – 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 «Укрмедкнига», 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, 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, статі, 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 самоцитуювання – 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 латиницею» (для української мови) або вимог системи BGN/PCGN (для російської мови).

• Доцільно використовувати системи автоматичної транслітерації:

– <http://www.slovyk.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.