

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(19)/2017

ТДМУ, «Укрмедкнига»  
Тернопіль – 2017

### **Редакційна колегія**

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

### **Редакційна рада**

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

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

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

**Передплатний індекс: 99879**

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

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

Рекомендовано до видання вченою радою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол № 12 від 28.02.2017 р.).

---

---

Редагування і коректура  
Технічний редактор  
Комп'ютерна верстка  
Дизайн обкладинки

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

Підп. до друку 01.03.2017. Формат 60×84/8. Папір офсет. № 1. Гарнітура Arimo.  
Друк офсет. Ум. друк. арк. 16,04. Обл.-вид. арк. 22,73. Тираж 600. Зам. № 83.

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

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

---

---

## Зміст

## Contents

---

### Педіатрія

---

- Мочульська О. М. ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ В ДІТЕЙ, ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ ІНДУКЦІЇ ІМУНОЛОГІЧНОЇ ТОЛЕРАНТНОСТІ 5
- Синенко В. В. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ БЛАГОДАРЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ 12
- Шульгай О. М., Черний Р. В. ДИСПЕПСИЧНІ РОЗЛАДИ І ПАТОЛОГІЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ В ДІТЕЙ ТЕРНОПІЛЬСЬКОЇ ОБЛАСТІ 16

---

### Акушерство та гінекологія

---

- Бербець А. М. ШИШКОПОДІБНА ЗАЛОЗА, РЕПРОДУКТИВНА СИСТЕМА ТА ВАГІТНІСТЬ 20
- Бойчук А. В., Нікітіна І. М., Кондратюк В. К., Калашник Н. В. ПРОФІЛАКТИКА НЕВИНОШУВАННЯ БАГАТОПЛІДНОЇ ВАГІТНОСТІ З ВИКОРИСТАННЯМ РОЗВАНТАЖУВАЛЬНОГО АКУШЕРСЬКОГО ПЕСАРІЯ 23
- Бойчук О. Г., Бойчук-Товста О. Г., Кишакевич І. Т., Римарчук М. І. СТАН СУДИННОГО ГОМЕОСТАЗУ В ЖІНОК ІЗ НЕПЛІДДАМ ПІСЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ 29
- Бондаренко Н. П. ПАРВОВІРУС В19 – КЛІНІЧНА СИМПТОМАТИКА ТА НАСЛІДКИ ІНФЕКЦІЇ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ 33
- Булавенко О. В., Коцюбська І. Ю. ОЦІНКА РОЛІ ГЕМОДИНАМІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ МАТКИ В ГЕНЕЗИ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЇ ФОРМИ БЕЗПЛІДДА В ЖІНОК ІЗ ОЖИРІННЯМ У ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ 37
- Венцківський Б. М., Біла В. В., Страшко І. В., Загородня О. С. КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПЕНТОКСИФІЛІНУ В ЛІКУВАННІ ВАГІТНИХ ІЗ ПЕРЕДЧАСНИМ РОЗРИВОМ ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК ПРИ НЕДОНОШЕНІЙ ВАГІТНОСТІ 42
- Галич С. Р., Щурко Д. М., Щурко М. І., Каланжова О. М. ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ЗАГРОЗИ АНТЕНАТАЛЬНОЇ ЗАГИБЕЛІ ПЛОДА ПРИ ВРОДЖЕНИХ ВАДАХ РОЗВИТКУ 47
- Гнатко О. П., Скурятіна Н. Г., Бережна Т. А. КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТАНУ СЛИЗОВОЇ ШИЙКИ МАТКИ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ 50
- Гнатко О. П., Тишко К. М. АКУШЕРСЬКІ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ 56
- Дола Л. Л., Генік Н. І., Кінаш Н. М., Сніжко Т. Б. ЗНАЧЕННЯ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ У ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ВТРАТИ ПЛОДА НА ФОНІ ВРОДЖЕНИХ ФОРМ ТРОМБОФІЛІЇ 62
- Дола О. Л., Лакатос В. П., Біла В. В., Антонюк М. І., Лакатос П. В. ХАРАКТЕРИСТИКА ІМУННОГО СТАТУСУ В ЖІНОК ІЗ ЛАТЕНТНОЮ ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ 65

---

### Pediatrics

---

- Mochulska O. M. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE CLINICAL EFFICACY OF DIFFERENT TREATMENT REGIMENS IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS, FEATURES OF USING SPECIFIC IMMUNOLOGICAL TOLERANCE INDUCTION 5
- Synenko V. V. GENETIC MARKERS OF ANTIOXIDANT PROTECTION IN CHILDREN BORN AFTER ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES 12
- Shulhai O. M., Cherniy R. V. DYSPEPSIA AND THE GASTRODUODENAL PATHOLOGY IN CHILDREN OF TERNOPIIL REGION 16

---

### Obstetrics and gynecology

---

- Berbets A. M. PINEAL GLAND, REPRODUCTIVE SYSTEM AND PREGNANCY 20
- Boychuk A. V., Nikitina I. M., Kondratiuk V. K., Kalashnyk N. V. PREVENTION OF MULTIPLE PREGNANCY MISCARRIAGE USING OBSTETRICIAN UNLOADING PESSARY 23
- Boychuk O. G., Boychuk-Tovsta O. H., Kyshakevych I. T., Ry-marchuk M. I. STATE OF VASCULAR HOMEOSTASIS IN WOMEN WITH INFERTILITY AFTER USING ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES 29
- Bondarenko N. P. PARVOVIRUS B19 – CLINICAL SYMPTOMATOLOGY AND COMPLICATIONS DURING PREGNANCY 33
- Bulavenko O. V., Kotsiubska I. Y. THE ASSESSMENT OF THE ROLE OF HEMODYNAMIC SUPPORT IN THE GENESIS OF TUBAL-PERITONEAL INFERTILITY IN WOMEN WITH OBESITY TREATMENT BY REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES 37
- Ventskiivskiy B. M., Bila V. V., Strashko I. V., Zagorodnia O. S. CLINICAL EFFICACY OF PENTOXIFYLLINE IN THE TREATMENT OF PREGNANT WOMEN WITH PRE-TERM PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES 42
- Galich S. R., Shchurko D. M., Shchurko M. I., Kalanzhova O. M. PROGNOSTIC CRITERIA OF THE THREAT OF ANTENATAL FETUS DEATH IN THE CONGENITAL DEVELOPMENT PERILS 47
- Gnatko O. P., Skuriatina N. G., Berezhna T. A. COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF CERVICAL MUCOSA DURING PREGNANCY 50
- Gnatko O. P., Tyshko K. M. OBSTETRICAL AND PERINATAL CONSEQUENCES OF PREGNANCY IN OBESE WOMEN 56
- Dola L. L., Genik N. I., Kinash N. M., Snizhko T. B. SIGNIFICANCE OF PREGRAVID PREPARATION OF WOMEN WITH FETAL LOSS SYNDROME ON THE BACKGROUND OF CONGENITAL FORMS OF THROMBOPHILIA 62
- Dola O. L., Lakatos V. P., Bila V. V., Antonyuk M. I., Lakatos P. V. DESCRIPTION OF IMMUNE STATUS IN WOMEN WITH LATENT PAPILOMAVIRUS CERVICAL INFECTION 65

Корчинська О. О., Костур К. П., Криванич Н. В., Жила М. М., Жултакова С., Галдунова Г. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ У ВАГІТНИХ	70	Korchynska O. O., Kostur K. P., Kryvanych N. V., Zhyla M. M., Zultakova S., Galdunova H. PECULIARITIES AND TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS DURING PREGNANCY
Кузьміна І. Ю., Кузьміна О. О. ВАЖЛИВІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ БІОМОЛЕКУЛЯРНИХ МАРКЕРІВ У ПАТОГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ У ПЕРИМENOПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ	76	Kuzmina I. Yu., Kuzmina O. A. IMPORTANCE OF THE DETERMINATION OF BIOMOLECULAR MARKERS IN THE PATHOGENESIS OF DEVELOPMENT OF THE HYPERPLASTIC PROCESSES OF ENDOMETRYUM IN THE PERIMENOPAUSAL PERIOD
Леуш С. Ст., Дем'яненко А. С., Загородня О. С. МІНЛИВІСТЬ ВМІСТУ АНТИФОСФОЛІПІДНИХ АНТИТІЛ У ДРУГОМУ ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ У ПАЦІЄНТОК З РАННІМ ГЕСТОЗОМ	80	Leush S. St., Demyanenko A. S., Zagorodnya O. S. VARIABILITY OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES CIRCULARION IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY IN PATIENTS WITH EARLY GESTOSIS
Литвин Н. В., Генік Н. І. ОЦІНКА ПРИЧИН РАННІХ ВТРАТ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ, ВКЛЮЧЕНИХ У ПРОГРАМУ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ	84	Lytvyn N. V., Genyk N. I. ASSESSMENT OF CAUSES OF EARLY PREGNANCY LOSS IN WOMEN WITH INFERTILITY INCLUDED IN THE PROGRAM OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES
Лоскутова Т. О., Давиденко Н. В., Крячкова Н. В., Петулько А. П. ПРОГНОЗ ЗВИЧНОГО НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ, АСОЦІЙОВАНОГО З ГЕНЕТИЧНИМИ ФОРМАМИ ТРОМБОФІЛІЇ	90	Loskutova T. O., Davydenko N. V., Kriachkova N. V., Petulko A. P. PROGNOSIS OF RECURRENT PREGNANCY LOSS ASSOCIATED WITH HEREDITY THROMBOPHILIA
Маляр В. В. ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ПЛАЦЕНТАРНО-ПЛОДОВОГО КРОВООБІГУ І БІОФІЗИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛОДА ПРИ ПОМІРНОМУ ДІОПАТИЧНОМУ МАЛО- І БАГАТОВОДДІ	95	Maliar V. V. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PLACENTAL-FETAL CIRCULATION AND BIOPHYSICAL ACTIVITY OF THE FETUS WITH MODERATE IDIOPATHIC LOW- AND POLYHYDRAMNIOS
Маркін Л. Б., Попович О. І., Попович А. І. ДОПЛЕРОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНО-ПЛОДОВОГО КРОВОПЛИНУ У ВАГІТНИХ З ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТОНІЄЮ	100	Markin L. B., Popovytch O. I., Popovytch A. I. DOPPLER EXAMINATION OF UTERINE-PLACENTAL-FETAL HEMODYNAMIC IN PREGNANT WOMEN WITH ARTERIAL HYPOTENSION
Мищенко В. П., Руденко І. В., Запорожченко М. Б., Лавриненко Г. Л. ОСОБЛИВОСТІ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК РІЗНИХ НАЦІОНАЛЬНОСТЕЙ	105	Mishchenko V. P., Rudenko I. V., Zaporozhchenko M. B., Lavrinenko G. L. FEATURES OF PRECONCEPTION PREPARATION FOR WOMEN OF DIFFERENT NATIONALITIES
Моцюк Ю. Б., Генік Н. І. ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ТА ФУНКЦІОНУВАННЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ЗА НАЯВНОСТІ ВАРИКОЗНОЇ ХВОРОБИ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК	111	Motsiuk Yu. B., Henyk N. I. THE PECULIARITIES OF THE FETOPLACENTAL COMPLEX DEVELOPMENT IN PREGNANT WOMEN WITH VARICOSE LEGS
Сюсюка В. Г., Комарова О. В., Пейчева О. В., Аверченко Е. Г. МОТИВАЦІЙНІ АСПЕКТИ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ЖІНОК ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ. АНАЛІЗ ХАРАКТЕРИСТИК ГЕСТАЦІЙНОЇ ДОМІНАНТИ У КОНТЕКСТІ ТРИВОЖНОСТІ	115	Syusyuka V. G., Komarova E. V., Peycheva E. V., Averchenko E. G. MOTIVATIONAL ASPECTS OF PSYCHOEMOTIONAL STATE OF WOMEN DURING PREGNANCY. ANALYSIS OF CHARACTERISTICS OF GESTATIONAL DOMINANT WITHIN THE FRAMEWORK OF ANXIETY
Федишин Т. В., Маляр В. А. ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИЧНО-ТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАХОДІВ ПРИ СПОНТАННОМУ І ЗВИКЛОМУ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТЕЙ В АНАМНЕЗІ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ ДИСБІОЗОМ ПІХВИ	120	Fedyshyn T. V., Maliar V. A. OPTIMIZATION OF DIAGNOSTIC-THERAPEUTIC ACTIVITIES IN SPONTANEOUS AND HABITATE PREGNANCY OF PREGNANCIES IN THE ANAMNESIS OF ASSOCIATED WITH THE DYSBIOSIS VAGINA
Франчук О. А., Франчук М. О., Маланчин І. М. СУЧАСНІ АСПЕКТИ БАГАТОПЛІДНОЇ ВАГІТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	124	Franchuk O. A., Franchuk M. O., Malanchyn I. M. MODERN ASPECTS OF MULTIPLE PREGNANCY (LITERATURE REVIEW)
Чечуга С. Б., Войцешина М. А. ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ТА РОЗРОДЖЕННЯ ЖІНОК ІЗ РЕЗУС-КОНФЛІКТНОЮ ВАГІТНІСТЮ	129	Chechuga S. B., Voitseshyna M. A. MANAGEMENT TACTICS AND DELIVERY OF WOMEN WITH RH-CONFLICT PREGNANCY
Шелестова Л. П., Аллахвердієв Р. С. ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ В ЖІНОК ІЗ ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА НА ПРЕГРАВІДАРНОМУ ЕТАПІ ТА ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ	133	Shelestova L. P., Allakhverdiyev R. S. PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPENIC SYNDROME IN WOMEN WITH DEFICIENCY OF BODY WEIGHT ON THE PREGRAVID STAGE AND DURING PREGNANCY

УДК 616.5-002-056.43-085.37]-053.2  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.1.7245

©О. М. Мочульська

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

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ В ДІТЕЙ, ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ ІНДУКЦІЇ ІМУНОЛОГІЧНОЇ ТОЛЕРАНТНОСТІ

**Мета дослідження** – вивчити ефективність та оцінити перспективу застосування алергенспецифічної імунотерапії в поєднанні з пролонгованою пробіотикотерапією при atopічному дерматиті в дітей як методу індукції імунологічної толерантності, проаналізувати досвід клінічної практики й інтерпретувати результати обстежень.

**Матеріали та методи.** У процесі виконання науково-дослідної роботи було застосовано такі загальноклінічні методи дослідження, як оцінка скарг, анамнестичних даних, об'єктивного статусу пацієнтів із визначенням показників фізичного розвитку, загальні клініко-лабораторні й біохімічні, імунологічні, алергологічні, інструментальні методи – УЗД шкіри і дерматоскопію. Проводили порівняльну оцінку ефективності традиційної терапії та комплексного лікування atopічного дерматиту з використанням алергенспецифічної імунотерапії і пролонгованого курсу пробіотиків у 108 дітей віком від 4 до 18 років, контрольну групу склали 34 дитини того ж віку, що і хворі.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У статті наведено дані про перспективу застосування алергенспецифічної імунотерапії в поєднанні з пробіотикотерапією при atopічному дерматиті у педіатрії, а також результати власних досліджень ефективності запропонованої терапії в дітей з atopічним дерматитом віком від 4 до 18 років. Проведено оцінку і порівняння традиційної терапії та алергенспецифічної імунотерапії в поєднанні з пробіотикотерапією при atopічному дерматиті. Якість і ефективність комплексної терапії контролювали за даними імунограми, а саме показників клітинної і гуморальної ланок імунітету, цитокинового статусу та рівня сироваткових імуноглобулінів.

**Висновки.** Обґрунтовано доцільність та перспективу застосування алергенспецифічної імунотерапії в поєднанні з пролонгованою пробіотикотерапією в дітей з atopічним дерматитом.

**Ключові слова:** atopічний дерматит; індукція імунологічної толерантності; алергенспецифічна імунотерапія; пробіотики; клітинний і гуморальний імунітет.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ, ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНДУКЦИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ

**Цель исследования** – изучить эффективность и оценить перспективу применения алергенспецифической иммунотерапии в сочетании с пролонгированной пробиотикотерапией при atopическом дерматите у детей как метода индукции иммунологической толерантности, проанализировать опыт клинической практики и интерпретировать результаты обследований.

**Материалы и методы.** В процессе выполнения научно-исследовательской работы были применены такие общеклинические методы исследования, как оценка жалоб, анамнестических данных, объективного статуса пациентов с определением показателей физического развития, общие клинико-лабораторные и биохимические, иммунологические, алергологические, инструментальные методы – УЗИ кожи и дерматоскопия. Проводили сравнительную оценку эффективности традиционной терапии и комплексного лечения atopического дерматита с использованием алергенспецифической иммунотерапии и пролонгированного курса пробиотиков у 108 детей в возрасте от 4 до 18 лет, контрольную группу составили 34 ребенка того же возраста, что и больные.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В статье представлены данные о перспективе применения алергенспецифической иммунотерапии в сочетании с пробиотикотерапией при atopическом дерматите в педиатрии, а также результаты собственных исследований эффективности предложенной терапии у детей с atopическим дерматитом в возрасте от 4 до 18 лет. Проведены оценка и сравнение традиционной терапии и алергенспецифической иммунотерапии в сочетании с пробиотикотерапией при atopическом дерматите. Качество и эффективность комплексной терапии контролировали по данным иммунограммы, а именно показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, цитокинового статуса и уровня сывороточных иммуноглобулинов.

**Выводы.** Обоснованы целесообразность и перспектива применения алергенспецифической иммунотерапии в сочетании с пролонгированной пробиотикотерапией у детей с atopическим дерматитом.

**Ключевые слова:** atopический дерматит; индукция иммунологической толерантности; алергенспецифическая иммунотерапия; пробиотики; клеточный и гуморальный иммунитет.

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE CLINICAL EFFICACY OF DIFFERENT TREATMENT REGIMENS IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS, FEATURES OF USING SPECIFIC IMMUNOLOGICAL TOLERANCE INDUCTION

**The aim of the study** – to learn the effectiveness and to evaluate perspective of the allergen-specific immunotherapy in combination with prolonged course of probiotics in children with atopic dermatitis as a method of inducing immunological tolerance, to analyse the results of clinical practice experience.

**Materials and Methods.** In the course of the research work all children were examined by general clinical methods such as: assessment of complaints, Learn anamnestic data, objective status of patients with the definition of physical development, general clinical-laboratory and biochemical, immunological, allergological, instrumental methods such as ultrasound of skin and dermatoscopy.

The comparative assessment of effectiveness of traditional therapy and complex treatment of AD with the use of allergen-specific immunotherapy and prolonged course of probiotics in 108 children aged from 4 to 18 were conducted, the control group consisted of 34 children of the same age with patients.

**Results and Discussion.** The article presents the data on the perspectives of application of allergen-specific immunotherapy in combination with probiotics in children with atopic dermatitis, and also the results of research and effectiveness of proposed treatment in children with atopic dermatitis aged 4 to 18 years. The evaluation and comparison of traditional therapy and allergen-specific immunotherapy in combination with probiotics in children with atopic dermatitis were done. Control of quality and efficiency of complex therapy was conducted according to the results of immunogram, namely indicators of cellular and humoral immunity, cytokine status and serum immunoglobulins.

**Conclusions.** The expediency and prospect of using allergen-specific immunotherapy in combination with prolonged probiotics therapy in children with atopic dermatitis are proved.

**Key words:** atopic dermatitis; immune tolerance induction; allergen-specific immunotherapy; probiotics; cellular and humoral immunity.

**ВСТУП.** В останні десятиліття в більшості країн світу спостерігають значне зростання поширеності алергічних захворювань, пов'язаних з IgE-антитілами, які на сьогодні реєструють у 20–40 % населення. До цієї групи захворювань належать бронхіальна астма, алергічний риніт, кон'юнктивіт, атопічний дерматит, анафілаксія та ін. [1–4]. Атопічний дерматит (АД) – найбільш ранній і частий клінічний прояв атопії в дітей [5, 6]. Захворюваність на АД у світі складає до 5–10 % серед дорослого населення та до 20–30 % серед дітей і підлітків. У загальній структурі алергічних захворювань частка АД становить 50–70 %, у дітей першого року життя він досягає 90 % всієї алергічної патології [7–10].

Вважають, що АД належить до захворювань, які зумовлені алергенспецифічною IgE-відповіддю, що призводить до розвитку специфічного запалення. Ініціуювальний механізм хронічного запалення – імунний дисбаланс Т-хелперів-1/Т-хелперів-2 з порушенням у системі цитокінів [11, 12]. Виявлений дисбаланс між субкласами Т-хелперів (Th) і Т-супресорів (Ts), встановлення його ролі в розвитку уражень шкіри при АД змінили уявлення про діагностичне значення підвищення числа Т-хелперів та імунорегуляторного індексу (Th/Ts) [3–5, 7, 12].

Сучасні фармакологічні засоби, які застосовують для лікування алергії, в більшості випадків дозволяють контролювати стан пацієнтів. Однак жоден з препаратів не може змінити характеру реагування організму на причинно-значущий алерген і тим самим вплинути на перебіг захворювання. На сьогодні алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ) є єдиним патогенетично обґрунтованим методом лікування IgE-залежних алергічних реакцій. Дія її орієнтована не на симптоми алергії, а на патогенез самого захворювання [2, 9, 13]. Всесвітня організація з алергії (WAO), Європейська академія алергії та клінічної імунології (ЕААСІ), Робоча група Американської академії алергії, астми та імунології (ААААІ), Американської колегії алергії, астми та імунології (АСААІ), Об'єднаної ради алергії, астми та імунології постійно переглядають і розробляють положення клінічних рекомендацій для використання АСІТ з урахуванням сучасного рівня доказової медицини [1, 2, 12].

Механізми даного виду імунотерапії продовжують вивчати й уточнювати. АСІТ діє практично на всі патогенетично значущі ланки алергічного процесу, клітинний та медіаторний компоненти алергічного запалення, тобто сповільнює як ранню, так і пізню фази алергічної реакції негайного типу. В результаті проведення АСІТ знижується

виділення гістаміну базофілами, відбувається гальмування хемотаксичної активності еозинофілів і нейтрофілів у відповідь на вплив алергену, що призводить до пригнічення накопичення в тканинах клітин запалення, зниження вмісту еозинофільного катіонного білка в секретах, внаслідок чого зменшується неспецифічна тканинна реактивність, гальмується пізня фаза алергічного запалення [1, 2, 8, 14]. У нашій країні для проведення АСІТ оптимальним вважають віковий інтервал від 5 до 50 років, хоча WAO, Робоча група ААААІ, АСААІ, Об'єднаної ради алергії, астми та імунології підтримують постулат про можливість проведення АСІТ як дітям більш раннього віку (з 2–3 років), так і пацієнтам літнього віку (до 60 років і навіть старшим). Так, Міжнародний консенсус з дитячої астми (PRACTALL, 2008) рекомендує призначати АСІТ дітям з 3 років. При цьому бажано, щоб кількість причинно-значущих алергенів при проведенні АСІТ не перевищувала 3–4 [1, 2]. Залежно від способу введення алергену існує декілька видів АСІТ: підшкірний, інгаляційний, інтраназальний, пероральний, комбінований тощо, які дозволяють при правильному їх виборі в більшості випадків досягати кращого впливу на різні складові механізми толерантності до алергенів [1, 12, 13].

Важливе патогенетичне значення в розвитку АД у дітей має також порушення мікробіоценозу кишечника. Відомо, що його склад контролюється імунною системою слизової оболонки кишечника, а продукти життєдіяльності нормальної мікрофлори, у свою чергу, регулюють як гуморальні, так і клітинні компоненти імунітету. Принципово новим підходом до вирішення проблеми та профілактики алергії є використання пробіотиків для модулювання імунного ефекту, спричиненого впливом кишкової флори. Реалізація імуномодельючого ефекту кишкової мікрофлори зумовлена насамперед впливом на диференціювання Т-лімфоцитів хелперів (Th) у пейєрових пляшках, що впливає на розвиток імунітету з кращою збалансованістю між Th1- і Th2-імунними відповідями [3, 4, 12, 15].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – вивчити ефективність та оцінити перспективу застосування алергенспецифічної імунотерапії в поєднанні з пролонгованою пробіотикотерапією при атопічному дерматиті в дітей як методу індукції імунологічної толерантності, проаналізувати досвід клінічної практики та інтерпретувати результати обстежень.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** У процесі виконання науково-дослідної роботи було застосовано такі загальноклінічні методи дослідження, як оцінка скарг, анамнестичних даних, об'єктивного статусу пацієнтів із визначенням показників

фізичного розвитку, загальні клініко-лабораторні й біохімічні, імунологічні, алергологічні, інструментальні методи – УЗД шкіри і дерматоскопію. Імунологічне обстеження включало оцінку показників клітинної та гуморальної ланок імунітету з визначенням концентрації субпопуляцій лімфоцитів ( $CD_3$ ,  $CD_4$ ,  $CD_8$ ,  $CD_{16}$ ,  $CD_{19}$ ) методом проточної цитофлюориметрії, сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgE, IgG), показників цитокинового статусу – інтерлейкінів (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10), INF- $\gamma$  та рівня гістаміну сироватки крові – методом імуноферментного аналізу. УЗД шкіри і дерматоскопію виконували на всіх уражених ділянках шкіри, а також проводили порівняння з неушкодженими ділянками шкіри.

Для дерматоскопії використовували дерматоскоп Heine серії mini 3000 LED («Heine Optotechnik», Німеччина) та спеціальне масло для імерсії («Heine Optotechnik», Німеччина). Даний дерматоскоп має такі характеристики:

а) 10-кратне збільшення без спотворення по всій досліджуваній поверхні за рахунок системи ахроматичних лінз;

б) світлодіодне рівномірне безтіньове освітлення з наявністю 6 основних джерел освітлення і 3 додаткових джерел для бічного освітлення;

в) діапазон корекції фокусування від -4 до +4 діоптрій;

г) наявність рукоятки зі знімним блоком автономного живлення.

Для дерматоскопії імерсійне масло наносили тонким рівномірним шаром на досліджувану ділянку шкіри й об'єктив дерматоскопа. Вмикали освітлення об'єктива і за допомогою кільця окуляра регулювали різкість до комфортних значень. Щільно притиснувши об'єктив приладу до поверхні шкіри, розглядали й аналізували зображення.

Для ультрасонографії використовували ультразвукові сканери Siemens Sonoline Adara, GE logiq 100 Pro та Medison SonoAce 8000 Prime з лінійними датчиками зі змінною частотою 3,5–12,0 МГц. Дослідження проводили в М- і В-режимах, а також із застосуванням доплерівських методик. З метою запобігання надмірному тиску на шкіру датчиком використовували гелієву «подушку» як акустичне вікно. Візуалізували епідерміс, дерму і підшкірно-жирову клітковину. Оцінювали диференціювання шарів шкіри (епідермісу і дерми), їх товщину, ехоструктуру, ехогенність, судинний малюнок, а також регіональні лімфатичні вузли. Усі структурні зміни шкіри дифузного і/або вогнищевого характеру, виявлені в зоні обстеження, було описано відповідно до традиційного протоколу УЗД. У більшості випадків сканограми патологічно змінених ділянок шкіри порівнювали зі сканограмами контралатеральних або розташованих поруч здорових ділянок шкіри.

Тяжкість перебігу АД оцінювали напівкількісним методом за індексом SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), який розробила Європейська робоча група експертів [16].

Усім дітям, хворим на АД, з метою оцінки ефективності різних схем терапії було проведено до і після лікування обстеження з використанням загальноклінічних, імунологічних методик, дерматоскопію та УЗД шкіри, оцінку тяжкості за шкалою SCORAD.

Статистичну обробку матеріалу здійснювали за допомогою стандартних алгоритмів варіаційної статистики, для розрахунків використовували комп'ютерні програми Excel (Microsoft Office, США) і Statistica 6.0 та online калькулятор SISA (Simple Interactive Statistical Analysis), розраховували t-критерій Стьюдента чи критерій  $\chi^2$  (різницю вважали вірогідною при  $p < 0,01$  або  $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

На першому етапі виконання науково-дослідної роботи комплексно було обстежено 128 дітей (58,59 % хлопчиків, 41,41 % дівчаток), хворих на atopічний дерматит, віком від 1 до 18 років, вивчено клініко-параклінічні особливості перебігу АД на сучасному етапі. Групу контролю склали 40 практично здорових дітей того ж віку, що і хворі, в яких було встановлено нормальні величини лабораторних та інструментальних показників. Розподіл відповідно до вікових форм АД: малякова – 15,63 %, дитяча – 54,69 %, підліткова – 29,69 %. Розподіл за ступенем тяжкості перебігу захворювання: легка – 53,91 %, середня – 35,16 %, тяжка форма – 10,94 %. За поширеністю патологічного процесу на шкірі дітей відмічали такі форми: обмежено-локалізовану – 55,47 %, поширену – 35,16 %, дифузну – 9,38 %. Клініко-морфологічна форма АД в обстежуваних дітей: ексудативна – 9,38 %, еритематозно-сквамозна – 16,41 %, еритематозно-сквамозна з ліхеніфікацією – 50,78 %, ліхеноїдна – 22,66 %, пруригоподібна – 0,78 %. Оцінювали тяжкість перебігу АД у дітей за шкалою SCORAD, відмічали зростання індексу SCORAD від найнижчого значення при легкому перебігу захворювання до найвищого – при тяжкому.

На другому етапі дослідження проводили порівняльну оцінку ефективності традиційної терапії та комплексного лікування АД з використанням алергенспецифічної імунотерапії і пролонгованого курсу пробіотиків у 108 дітей віком від 4 до 18 років, контрольну групу склали 34 дитини того ж віку, що і хворі. Усіх обстежуваних дітей з АД поділили на дві групи по 54 дитини. Усі групи обстежуваних дітей з АД стандартизували за базовою терапією згідно з протоколом МОЗ України від 27.12.2005 р. № 767. Першу групу склали діти з АД, яким проводили комплексну терапію із застосуванням алергенспецифічної імунотерапії та пролонгованого курсу пробіотиків. Алергенспецифічну терапію проводили за стандартною схемою згідно з протоколами, а також призначали мультипробіотик із багатштамової симбіотичної культури пробіотичних бактерій у складі Bifidobacterium, Lactobacillus, Lactococcus у віковій дозі один раз на добу пролонгованим курсом тривалістю два місяці. Другу групу склали діти з АД, яким проводили традиційну терапію.

Спостереження за клінічною ефективністю застосування специфічної імунотерапії з пролонгованим курсом пробіотиків у процесі лікування atopічного дерматиту в дітей показали хороші результати. Перш за все це відобразалося на динаміці клінічної симптоматики захворювання і помітному зниженні індексу SCORAD (табл. 1).

Відмічали також значне покращення показників перебігу АД під впливом запропонованого лікування порівняно з традиційною терапією (табл. 2).

Помітно зменшувались середня частота загострень на рік, середня тривалість загострень і збільшувалась тривалість періоду клінічної ремісії захворювання. Істотні зміни відмічали за даними результатів імунологічних обстежень під впливом запропонованого лікування (табл. 3).

Під впливом комплексного лікування, за даними імунологічних обстежень, відмічали тенденцію до підвищення абсолютної і відносної кількості загальних Т-лімфоцитів ( $CD_3$ ), збільшення вмісту  $CD_3$ -клітин за рахунок Т-лімфоцитів супресорів ( $CD_8$ ), зменшення

Таблиця 1. Динаміка індексу SCORAD у дітей з atopічним дерматитом під впливом лікування (M±m)

Група	SCORAD, бали		
	до лікування	через один місяць	через один рік
Комплексна терапія (n=54)	35,40±2,93*	13,06±1,37*	8,77±0,95*
Традиційне лікування (n=54)	34,94±3,11*	20,39±2,17*	25,25±2,34*

Примітка. Тут і в таблицях 2, 3: \* – вірогідність різниці показників залежно від застосованого лікування (p<0,05).

Таблиця 2. Особливості перебігу atopічного дерматиту залежно від застосованого лікування (M±m)

Група	Перебіг АД		
	середня частота загострень/рік	середня тривалість загострень, дні	середня тривалість періоду ремісії, місяці
Комплексна терапія (n=54) до лікування	2,72±0,11*	26,19±0,71*	4,81±0,12*
Комплексна терапія (n=54) після лікування	1,98±0,09*	16,28±0,68*	5,56±0,09*
Традиційна терапія (n=54) до лікування	2,72±0,11*	26,19±0,74*	4,81±0,12*
Традиційна терапія (n=54) після лікування	2,43±0,09*	21,59±0,75*	4,94±0,11*

Таблиця 3. Динаміка імунних показників у дітей з atopічним дерматитом залежно від застосованого лікування (M±m)

Показник	Група						
	контрольна (n=34)	комплексна терапія (n=54)			традиційне лікування (n=54)		
		до лікування	через один місяць	через один рік	до лікування	через один місяць	через один рік
CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> %	72,34±0,12	71,21±0,13*	72,06±0,17*	72,62±0,17*	71,13±0,13*	70,87±0,09*	71,06±0,09*
CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> %	44,52±0,20	50,28±0,41*	46,35±0,28*	45,90±0,28*	50,17±0,40*	48,61±0,36*	48,44±0,36*
CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> %	27,84±0,22	20,93±0,34*	25,71±0,38*	26,39±0,38*	20,96±0,34*	22,26±0,34*	22,44±0,37*
CD <sub>16</sub> <sup>+</sup> %	13,18±0,08	15,82±0,18*	13,71±0,16*	13,28±0,16*	15,88±0,21*	15,14±0,22*	14,98±0,22*
CD <sub>19</sub> <sup>+</sup> %	12,05±0,13	16,33±0,27*	13,17±0,32*	12,59±0,32*	16,38±0,23*	15,69±0,24*	15,54±0,24*
IgA, г/л	2,20±0,04	1,30±0,05*	1,93±0,07*	2,20±0,07**	1,30±0,05*	1,71±0,18*	1,63±0,05*
IgE, МО/мл	27,85±2,10	407,19±23,13*	161,56±9,99*	121,54±7,45*	415,98±22,15*	273,06±16,75*	227,63±15,65*
IgG, г/л	8,36±0,14	11,08±0,14*	13,11±0,22*	14,34±0,20*	11,00±0,17*	9,14±0,18*	8,93±0,18*
IL-2, нг/л	5,65±0,15	3,29±0,07*	6,11±0,08*	6,58±0,08*	3,29±0,08*	4,51±0,09*	4,65±0,09*
IL-4, нг/л	0,44±0,02	1,76±0,10*	1,04±0,05*	0,82±0,04*	1,81±0,11*	1,52±0,08*	1,41±0,08*
IL-6, нг/л	1,99±0,14	7,24±0,51	3,34±0,16*	2,98±0,16*	7,38±0,49*	5,06±0,24*	4,90±0,24*
IL-10, нг/л	5,33±0,12	9,10±0,51*	12,54±0,57*	11,86±0,67*	9,08±0,38*	7,16±0,27*	6,81±0,27*
INF-γ, мкг/л	4,14±0,10	5,13±0,20*	7,16±0,19*	7,60±0,20*	4,97±0,21*	5,90±0,19*	6,13±0,18*

відносною кількістю Т-лімфоцитів хелперів (CD<sub>4</sub>), тому істотно знижувався імунорегуляторний індекс CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>, відмічали помітне зменшення кількості В-лімфоцитів (CD<sub>19</sub>), Т-лімфоцитів натуральних кілерів (CD<sub>16</sub>), а також концентрації сироваткових IgE, гістаміну сироватки, збільшувався рівень сироваткових IgA, IgG та INF-γ, що корелювало зі ступенем тяжкості клінічного перебігу atopічного дерматиту за шкалою SCORAD. При дослідженні рівнів цитокінів під впливом запропонованої терапії виявлено зростання IL-2, IL-10, зниження IL-4, IL-6.

Усім хворим проводили дерматоскопію та УЗД шкіри. Дослідження виконували на всіх уражених ділянках шкіри, а також проводили порівняння з неушкодженими ділянками, визначали стан судин шкіри.

УЗД шкіри проводили в М- і В-режимах сканування, а також із застосуванням доплерівських методик. Візуалізували епідерміс, дерму і підшкірно-жирову клітковину. Отримували сканограми структури шкіри, за даними яких вимірювали товщину окремих шарів шкіри – епідермісу, дерми, підшкірно-жирового шару, а також акустичну щільність шарів. За даними УЗД шкіри, очевидна швидша динаміка зміни товщини шкіри з тенденцією до нормалізації при запропонованій комплексній терапії порівняно з традиційним лікуванням, що свідчить про ефективність її застосування (табл. 4).

Atopічний дерматит – хронічне захворювання з дуже поліморфними змінами на шкірі, що підтверджують дані, отримані при дерматоскопії (табл. 5).



Таблиця 4. Товщина шкіри за даними УЗД залежно від локалізації та застосованого лікування в дітей з atopічним дерматитом, мм (M±m)

Локалізація	Група					
	комплексна терапія (n=54)			традиційне лікування (n=54)		
	до лікування	через один місяць	через один рік	до лікування	через один місяць	через один рік
Товщина шкіри на обличчі	3,07±0,07*	1,51±0,02*	1,45±0,02*	3,16±0,06*	2,39±0,04*	2,24±0,04*
Товщина шкіри на верхніх кінцівках	2,57±0,04*	1,31±0,02*	1,25±0,02*	2,65±0,04*	2,04±0,05*	1,99±0,04*
Товщина шкіри на нижніх кінцівках	2,79±0,05*	1,41±0,02*	1,34±0,02*	2,87±0,05*	2,20±0,04*	2,11±0,04*

Примітка. \* – вірогідність різниці між показниками дітей з atopічним дерматитом залежно від застосованого лікування (p<0,05).

Таблиця 5. Частота окремих шкірних симптомів та морфологічних елементів висипань за даними результатів дерматоскопії в дітей, хворих на atopічний дерматит, залежно від застосованого лікування, %

Шкірний симптом та морфологічний елемент висипань	Група					
	комплексна терапія (n=54)			традиційне лікування (n=54)		
	до лікування	через один місяць	через один рік	до лікування	через один місяць	через один рік
Еритема/гіперемія	97,66	27,78	25,93	100,00	37,04	37,04
Набряк/папула	53,91	14,81	12,96	50,00	27,78	27,78
Мікроезикація	14,87	5,56	5,56	16,67	7,41	7,41
Екссудація/мокнуття	64,06	5,56	5,56	66,67	9,26	9,26
Пустули	11,72	–	–	11,11	3,70	3,70
Кірки	65,63	9,26	9,26	66,67	20,37	20,37
Гнійні кірки, жовті гранули	17,19	1,85	1,85	20,37	11,11	11,11
Екскоріації/розчухи	90,63	11,11	11,11	92,59	22,22	22,22
Ліхенізація/ліхеніфікація	77,34	75,93	75,93	87,04	81,48	81,48
Лусочки/сухість шкіри	68,75	22,22	22,22	70,37	27,78	27,78
Ксероз	24,22	9,26	9,26	20,37	12,96	12,96
Гіперкератоз	18,75	7,41	7,41	20,37	12,96	12,96
Фолікулярний гіперкератоз	42,19	31,48	29,63	48,15	38,89	38,89
Тріщини	22,66	7,41	7,41	20,37	12,96	12,96
Вторинна гіперпігментація	14,84	11,11	11,11	16,67	12,96	
Справжній поліморфізм висипань	55,47	25,93	24,07	62,96	35,19	35,19
Запалені сально-волосяні фолікули	59,38	3,70	3,70	55,56	11,11	11,11
Перифолікулярна гіперемія	78,91	5,56	5,56	79,63	12,96	12,96
Атрофія сально-волосяних фолікулів	27,34	31,48	31,48	33,33	33,33	33,33
Судинний малюнок – гомогенний, однотипні судини	21,09	83,33	83,33	20,37	66,67	66,67
Судинний малюнок – розширення судин навколо сально-волосяних фолікулів	60,16	5,56	5,56	57,41	14,81	14,81
Судинний малюнок – поодинокі пунктирні судини	22,66	11,11	11,11	25,93	18,52	18,52

За результатами імунограм, УЗД шкіри, дерматоскопії можемо зробити висновок про вищу клінічну ефективність комплексної терапії.

Отже, на фоні проведеної алергенспецифічної імунотерапії в поєднанні з пробіотикотерапією відмічали швидку і позитивну динаміку клінічної симптоматики, яка підтверджувалась достовірним зниженням індексу SCORAD, зменшенням частоти окремих шкірних симптомів і морфологічних елементів висипань за даними

дерматоскопії, тенденцією до нормалізації показників за даними УЗД шкіри.

**ВИСНОВКИ.** Алергенспецифічна імунотерапія в поєднанні з пробіотикотерапією є ефективним методом лікування хворих на АД. У даній роботі на прикладі випадків з клінічної практики продемонстровано клінічну ефективність алергенспецифічної імунотерапії в поєднанні з пролонгованою пробіотикотерапією при АД у дітей. При дослідженні та порівнянні запропонованого методу ліку-

вання з традиційною терапією очевидний кращий клінічний результат. Даний метод індукції імунологічної толерантності можна застосовувати для лікування АД у дітей віком від 3-х років. Таким чином, очевидно, що алергенспецифічна імунотерапія в поєднанні з пролонгованою пробіотикотерапією при АД, проявляючи імуномодулюючий вплив на клітинну і гуморальну ланки імунітету, цитокиновий статус, індукує імунологічну толерантність, що супроводжується швидкою і позитивною динамікою клінічної симптоматики.

#### ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Проведений аналіз літератури та результати власних спостережень свідчать про необхідність подальших до-

сліджень. Виявлено специфічні зміни з боку клітинної та гуморальної ланок імунітету, цитокинового профілю під впливом алергенспецифічної імунотерапії в поєднанні з пролонгованою пробіотикотерапією. Перспективою подальших досліджень є вивчення механізмів формування та підтримки імунологічної толерантності до алергенів. Запропоновані схеми алергенспецифічної імунотерапії з курсом пробіотиків потребують систематизації та розробки спеціальних лікувальних алгоритмів. Розробка та вдосконалення нових патогенетичних методів лікування АД покращать якість життя, зменшать рівень інвалідизації і захворюваності.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гришило П. В. Види алерген-специфічної імунотерапії, показання до призначення, ефективність при бронхіальній астмі та інших алергічних захворюваннях / П. В. Гришило // Астма та алергія. – 2016. – № 1. – С. 62–65.
2. Клиническая эффективность алергенспецифической иммунотерапии / Е. А. Собко, И. В. Демко, И. А. Соловьёва [и др.] // Сибирское медицинское образование. – 2015. – № 1. – С. 84–90.
3. Особливості стану клітинного та гуморального імунітету у хворих на atopічний дерматит / Л. Ю. Левченко, М. В. Микитюк, Н. Л. Куценко, І. П. Кайдашев // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – № 4 (39). – С. 14–20.
4. Федорців О. Є. Стан клітинного та гуморального імунітету, цитокиновий статус і медіатори запалення при atopічному дерматиті в дітей / О. Є. Федорців, О. М. Мочульська, Я. В. Олійник // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – № 2. – С. 26–28.
5. Смирнова Г. И. Новое в патогенезе и лечении atopического дерматита у детей / Г. И. Смирнова // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 6. – С. 56–63.
6. Смирнова Г. И. Эффективное лечение atopического дерматита у детей / Г. И. Смирнова // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 5. – С. 27–34.
7. Мачарадзе Д. Ш. Atopический дерматит: новые цели терапии / Д. Ш. Мачарадзе // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – № 4. – С. 70–73.
8. Самцов А. В. Рекомендации по лечению atopического дерматита (atopической экземы) Американской академии дерматологии, Европейской академии дерматовенерологии и Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Мнение экспертов / А. В. Самцов, Е. В. Соколовский,

- Е. А. Аравийская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 6. – С. 11–16.
9. Смирнова Г. И. Управление течением болезни: atopический дерматит у детей / Г. И. Смирнова // Российский педиатрический журнал. – 2014. – № 6. – С. 45–53.
10. Федорців О. Є. Дерматоскопія та ультразвукова діагностика шкіри як малоінвазивні методи обстеження при atopічному дерматиті у дітей / О. Є. Федорців, О. М. Мочульська // Современная педиатрия. – 2016. – № 7 (79). – С. 54–57.
11. Сывороточные уровни цитокинов и их продукция мононуклеарными клетками периферической крови у больных atopическим дерматитом / [А. Н. Силков, Т. В. Ковалевская-Кучерявенко, С. А. Фалалева и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3 (38). – С. 175–179.
12. Ring J. Handbook of Atopic Eczema, 2nd edn. / Ring J., Przybilla B., Ruzicka T. // Springer. – Heidelberg, 2005. – P. 605.
13. Деркач В. В. Возможности алергенспецифической иммунотерапии в лечении atopического дерматита у детей / В. В. Деркач // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – С. 8–9.
14. Пичужкина О. В. Реаранжировка иммунного ответа в результате проведения алергенспецифической иммунотерапии / О. В. Пичужкина, И. С. Гуцин, О. М. Курбачева // Экспериментальная и клиническая алергология, иммунология. – 2013. – № 1. – С. 43–48.
15. Мельникова И. Ю. Восстановление микробиоценоза кишечника в комплексной терапии atopического дерматита у детей / И. Ю. Мельникова, М. М. Горюнова, М. В. Самсонова // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – № 4. – С. 123–127.
16. Severity scoring of atopical dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis // Dermatology. – 1993. – Vol. 186 (1). – P. 23–31.

#### REFERENCES

1. Hryshylo, P.V. (2016). Vydyy alerhen-spetsyfychnoy immunoterapii, pokazannia do pryznachennia, efektyvnist pry bronhialniy astmi ta inshyh alerhichnyh zahvoriuvanniah [Types of allergen-specific immunotherapy, indications for the appointment and its efficiency in patients with bronchial asthma and other allergic diseases]. *Astma ta Alergiya – Asthma and Allergy*, 1, 62-65 [in Ukrainian].
2. Sobko, E.A., Demko, I.V., Solovyeva, I.A., & Kraposhina, A. Yu. (2015). Klinicheskaia effektivnost allergenspetsyfychnoi immunoterapii [Clinical efficacy of allergen immunotherapy]. *Sibirskoe*

*meditsinskoie obrazovanie – Siberian Medical Education*, 1, 84-90 [in Russian].

3. Levchenko, L. Yu., Mykytiuk, M. V., Kutsenko, N. L. & Kaidashev, I. P. (2010). Osoblyvosti stanu klitynnoho ta humoralnoho imunitetu v hvoryh na atopichnyi dermatyt [Features of cellular and humoral immunity in patients with atopical dermatitis]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii – Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*, 39, 14-20 [in Ukrainian].
4. Fedortsiv, O.Ye., & Mochulska, O.M. (2016). Stan klitynnoho ta humoralnoho imunitetu, tsytokinovi status i mediatory

zapalennia pry atopichnomu dermatyti u ditei [Indicators of cellular and humoral immunity, cytokine status in children with atopic dermatitis]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii, «Ukrmedknyha» – Actual Issues of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, «Ukrmedknyha», 2, 26-28* [in Ukrainian].

5. Smirnova, H.I. (2013). Novoie v patogeneze i lechenii atopicheskogo dermatita u detei [New in pathogenesis and treatment of atopic dermatitis in children]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal – Russian Pediatric Journal, 6, 56-63* [in Russian].

6. Smirnova, H.I. (2012). Effektivnoie lechenie atopicheskogo dermatita u detei [Effective treatment of atopic dermatitis in children]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal – Russian Pediatric Journal, 5, 27-34* [in Russian].

7. Macharadze, D.S. (2014). Atopicheskiy dermatit: novie tseli v terapii [Atopic dermatitis: new goals of therapy]. *Voprosi sovremennoi pediatrii – Questions of Contemporary Pediatrics, 4, 70-73* [in Russian].

8. Samtsov, A.V. (2015). Rekomendatsii po lecheniyu atopicheskogo dermatita (atopicheskoi ekzemy) Amerikanskoj akademii dermatologii, Yevropejskoj akademii dermatovenerologii i Rossiyskogo obshchestva dermatovenerologov i kosmetologov. Mnenie ekspertov [Recommendations for treatment of atopic dermatitis (atopic eczema), American Academy of Dermatology, European Academy of Dermatovenerology and Russian Society of dermatologists and cosmetologists. Expert opinions]. *Vestnik dermatologii i venerologii – Journal of Dermatology and Venereology, 6, 11-16* [in Russian].

9. Smirnova, H.I. (2014). Upravlenie techeniem bolezni: atopicheskiy dermatit u detei [Management over disease's course: atopic dermatitis in children]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal – Russian Pediatric Journal, 6, 45-53* [in Russian].

10. Fedortsiv, O.Ye., & Mochulska, O.M. (2016). Dermatopskopiya ta ultrazvukova diahnozyka shkiry yak maloinvazyvni

metody obstezhennia pry atopichnomu dermatyti u ditei [Dermatoscopy and ultrasound diagnostics of skin as a minimally invasive methods to examination of atopic dermatitis in children]. *Sovremennaja pediatriya – Modern Pediatrics, 7, 54-57* [in Ukrainian].

11. Kovalevskaia-Kucheriavenko, T.V., Sylkov, A.N., & Falaleieva, S.A. (2012). Syvorotochnyie urovni tsytokinov i ih produktsiya mononuklearnymi kletkami peripherycheskoi krovi u bolnykh atopicheskim dermatitom [Serum levels of cytokines and their production by mononuclear cells of peripheral blood in patients with atopic dermatitis]. *Bulleten VSNT SB RAMS – Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS, 38, 175-179* [in Russian].

12. Ring, J., Przybilla, B., & Ruzicka, T. (2005). *Handbook of Atopic Eczema, 2nd edn.*, Springer: Heidelberg.

13. Derkach, V.V. (2012). Vozmozhnosti allergen-spetsificheskoi immunoterapii v lechenii atopicheskogo dermatita u detei [Possibilities of allergen specific immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis in children]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya – Modern Problems of Science and Education, 2, 8-9* [in Russian].

14. Pychuzhkina, O.V. (2013). Rearanzhyrovka immunogo otveta v rezultate provedeniya allergenspetsificheskoi immunoterapii [Rearrangement of the immune response resulting from the allergen specific immunotherapy]. *Ekspertimnaya i klinicheskaya allergologiya, immunologiya – Clinical and Experimental Allergology, Immunology, 1, 43-48* [in Russian].

15. Melnykova, I.Yu. (2007). Vosstanovleniye mikrobiotsenoza kishchechnika v kompleksnoi terapii atopicheskogo dermatita u detei [Restoration of intestinal microbiocenosis in complex therapy of atopic dermatitis in children]. *Voprosy sovremennoi pediatrii – Questions of Contemporary Pediatrics, 4, 123-127* [in Russian].

16. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology (1993). Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index, 186 (1), 23-31.*

Отримано 24.01.17

©В. В. Синенко

ГБУЗ «Одесский национальный медицинский университет»

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ БЛАГОДАРЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ

**Цель исследования** – изучить эффективность и оценить возможности использования генетических методов исследования ферментов, отвечающих за антиоксидантную защиту у детей, рожденных благодаря вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ), а также определить возможное влияние выявленных нарушений на состояние здоровья детей данной группы.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 45 детей основной группы, рожденных благодаря ВРТ, и 20 детей контрольной группы, рожденных после спонтанной беременности. Для оценки состояния антиоксидантной системы исследовали гены, детерминирующие активность важнейших ферментов этой системы: SOD-2 (супероксиддисмутазы), находящейся непосредственно в митохондриях, и CAT (каталазы). Также представлялось целесообразным оценить состояние HIF (гипоксически-индуцированного фактора).

**Результаты исследования и их обсуждение.** У детей, рожденных благодаря ВРТ, достоверно чаще наблюдали гетерозиготные мутации фрагментов ДНК, отвечающих за функциональное состояние SOD-2 ( $\chi^2=4,68$ ;  $p=0,030$ ), и гетерозиготные и гомозиготные мутации в отношении CAT ( $\chi^2=3,85$ ;  $p=0,049$ ). Мутации, отвечающие за функционирование CAT, SOD-2, являются прогностически неблагоприятными факторами, предикторами более частого развития респираторных заболеваний, задержки физического развития.

**Выводы.** Применение генетических исследований, направленных на изучение функции каталазы и супероксиддисмутазы у детей, рожденных благодаря ВРТ, показало их эффективность и целесообразность для дальнейшего изучения состояния здоровья.

**Ключевые слова:** дети; вспомогательные репродуктивные технологии; генетические исследования; мутация; каталаза; супероксиддисмутазы; гипоксически-индуцированный фактор.

## ГЕНЕТИЧНІ МАРКЕРИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ЗАВДЯКИ ДОПОМІЖНИМ РЕПРОДУКТИВНИМ ТЕХНОЛОГІЯМ

**Мета дослідження** – вивчити ефективність і оцінити можливості використання генетичних методів дослідження ферментів, які відповідають за антиоксидантний захист у дітей, народжених завдяки допоміжним репродуктивним технологіям (ДРТ), а також визначити можливий вплив виявлених порушень на стан здоров'я дітей даної групи.

**Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 45 дітей основної групи, народжених завдяки ДРТ, і 20 дітей контрольної групи, народжених після спонтанної вагітності. Для оцінки стану антиоксидантної системи досліджували гени, що детермінують активність найважливіших ферментів цієї системи: SOD-2 (супероксиддисмутазу), яка міститься безпосередньо в мітохондріях, і CAT (каталазу). Також було доцільним оцінити стан HIF (гіпоксично-індукованого фактора).

**Результати дослідження та їх обговорення.** У дітей, народжених завдяки ДРТ, достовірно частіше спостерігали гетерозиготні мутації фрагментів ДНК, що відповідають за функціональний стан SOD-2 ( $\chi^2=4,68$ ;  $p=0,030$ ), і гетерозиготні й гомозиготні мутації щодо CAT ( $\chi^2=3,85$ ;  $p=0,049$ ). Мутації, які відповідають за функціонування CAT, SOD-2, є прогностично несприятливими факторами, предикторами більш частого розвитку респіраторних захворювань, затримки фізичного розвитку.

**Висновки.** Застосування генетичних досліджень, спрямованих на вивчення функції каталази і супероксиддисмутазу у дітей, народжених завдяки ДРТ, показало їх ефективність і доцільність для подальшого вивчення стану здоров'я дітей даної групи.

**Ключові слова:** діти; допоміжні репродуктивні технології; генетичні дослідження; мутация; каталаза; супероксиддисмутазы; гіпоксично-індукований фактор.

## GENETIC MARKERS OF ANTIOXIDANT PROTECTION IN CHILDREN BORN AFTER ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

**The aim of the study** – to examine the effectiveness and evaluate the possibilities of using genetic methods for studying enzymes responsible for antioxidant protection in children born after ART. And also to determine the possible impact of the findings on the health status of this group of children.

**Materials and Methods.** The research analyses the examination of 45 children of the main group, born after assisted reproductive technologies (ART) and 20 children of the control group – born after spontaneous pregnancy (SP). To assess the state of the antioxidant system (AOS), genes that determine the activity of the most important AOS enzymes: SOD-2 (superoxide dismutase) located directly in the mitochondria, and CAT (Catalase). We also thought it appropriate to evaluate the state of HIF (hypoxic-induced factor).

**Results and Discussion.** In children born after ART, heterozygous mutations of DNA fragments responsible for the functional state of SOD-2 ( $\chi^2 = 4.68$ ,  $p = 0.030$ ) and heterozygous and homogeneous mutations in the ratio of CAT ( $\chi^2 = 3.85$ ,  $p = 0.049$ ) were observed more often. Mutations responsible for the functioning of CAT, SOD-2 are prognostically unfavorable factors, predictors of more frequent development of respiratory diseases, delay in physical development.

**Conclusions.** The use of genetic studies aimed at studying the function of catalase and superoxide dismutase in children born after ART was effective and useful for further study of the state of health.

**Key words:** children; assisted reproductive technologies; genetic studies; mutation; catalase; superoxide dismutase; hypoxic-induced factor.

**ВСТУПЛЕНИЕ.** Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) в последнее время становятся все более востребованными, в связи с чем все чаще в практике педиатра встречаются дети, рожденные благодаря экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО). На данный момент существует много работ, описывающих здоровье таких детей. В основном это антропометрические показатели, которые не отличаются от данных детей, рожденных естественным путем (ЕП). Также встречаются исследования заболеваемости, где данные разных исследователей противоречивы. Наиболее часто встречаются исследования врожденных пороков развития, которые показывают большую частоту их возникновения у детей, рожденных благодаря ВРТ, чем у детей, зачатых ЕП. В то же время в меньшей степени изучены генетические факторы патологических процессов, которые могут привести к различным неблагоприятным последствиям. Данные исследования начали проводить последние пять лет методом предимплантационной генетической диагностики (ПГД) с целью обеспечения рождения генетически здорового ребенка. Т. Richard et al. исследовали эмбрионы на разных стадиях развития – от момента трансвагинальной пункции до 5 дня и учитывали аномалии развития 21 хромосомы [5]. Метод генетического скрининга ПГД позволяет исключить вероятность рождения ребенка, имеющего грубые аномалии развития, но, к сожалению, не исключает полностью возможности развития других патологических состояний, таких, как влияние метилирования ДНК на физическое и психическое развитие ЭКО-детей [1, 7], мутация гена, отвечающего за протромбин [4], или  $\beta$ -талассемия [6].

В настоящее время уделяют значительное внимание нарушениям в энергетическом обмене у детей, рожденных благодаря ВРТ. Имеются работы, рассматривающие генетические дефекты митохондриального состава клетки, вследствие которых при нарушении функции митохондрий возникает патология энергетического обмена в клетках с момента оплодотворения [8]. N. Kimura et al. в своей работе указывают на то, что эмбрионы со 2-го дня жизни в стрессовой ситуации подвержены значительному риску при наличии патологических изменений в структуре SOD-2 гена [2]. K. Komatsu et al. в своем исследовании указывают на взаимосвязь активности перекисного окисления липидов и мутации SOD-2 фрагмента ДНК [3].

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – изучить эффективность и оценить возможности использования генетических методов исследования ферментов, отвечающих за антиоксидантную защиту у детей, рожденных благодаря ВРТ, а также определить возможное влияние выявленных нарушений на состояние здоровья детей данной группы.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании принимали участие 45 детей основной группы, рожденных благодаря ВРТ, и 20 детей контрольной группы, рожденных после спонтанной беременности (СБ). Для оценки состояния антиоксидантной системы исследовали гены, де-

терминирующие активность важнейших ферментов этой системы: SOD-2 (супероксиддисмутаза), находящейся непосредственно в митохондриях, и САТ (каталаза). Также представлялось целесообразным оценить состояние HIF (гипоксически-индуцированного фактора) – транскрипционного фактора, обеспечивающего повышение экспрессии VEGF (факторов роста эндотелия сосудов) и рецепторов VEGF в ответ на уменьшение содержания кислорода (гипоксию), участвующего в анаэробном метаболизме, регулирующего выработку кислорода АТФ с помощью окислительного фосфорилирования, принимающего участие в ангиогенезе (кроме этого, HIF-1 изменяет экспрессию генов, контролирующих транспорт глюкозы и гликолиз, что обеспечивает адаптацию клеток к условиям гипоксии). Материал для генетического исследования забирался при помощи буккального соскоба.

Для проведения данных исследований использовали полимеразную цепную реакцию генов, отвечающих за функцию этих ферментов. При этом были получены такие варианты ответов: ген не имеет мутации, присутствует гетерозиготная или гомозиготная мутация. При наличии данных лабораторных исследований был проведен сравнительный анализ влияния патологических мутаций на развитие и состояние здоровья детей.

Полученные результаты обрабатывали с помощью параметрических и непараметрических методов с вычислением среднего арифметического значения, стандартного отклонения. Для оценки соответствия распределения генотипов ожидаемым значениям использовали критерий Пирсона ( $\chi^2$ ), при отсутствии нормального распределения – Манна–Уитни. Проводили расчеты величины относительного риска (RR) и отношения шансов (OR). Силу ассоциаций оценивали по показателям этиологической (ЕФ, при  $RR \geq 1$ ) или превентивной (ПФ, при  $RR < 1$ ) фракции. Разницу считали достоверной при  $p < 0,05$ .

Статистическую обработку материалов проводили с применением пакета программ «EXCEL for windows», «STATISTICA 7.0 for windows».

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

При проведении исследования HIF были получены результаты, свидетельствующие о патологических изменениях в структуре дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) у 13 детей ((28,8±6,8) %), из которых гетерозиготные нарушения наблюдали в 11 детей ((24,4±6,4) %), гомозиготные – у 2 детей ((4,4±3,1) %). При исследовании фрагмента ДНК, отвечающего за функцию SOD-2, были обнаружены гетерозиготные нарушения в геномной структуре 13 детей ((28,9±6,8) %). При исследовании генетических нарушений в отношении САТ было обнаружено патологическое строение участка ДНК, отвечающего за данный фермент, в 23 случаях ((51,1±7,5) %), из которых гетерозиготные составили 19 ((42,2±7,4) %) и гомозиготные – 4 ((8,9±4,2) %). При генетическом исследовании детей контрольной группы гетерозиготные нарушения в отношении SOD-2 наблюдали у одного ребен-

ка ((5±4,9) %), гомозиготные – также у одного ((5±4,9) %). При исследовании нарушений строения фрагмента ДНК, отвечающего за CAT, гомозиготные нарушения составили (5±4,9) %, гетерозиготные нарушения наблюдали у 4 детей ((20,0±8,9) %).

В группе детей, рожденных благодаря ВРТ, с недостаточной массой тела родилось 2 ребенка, один из них – с экстремально низкой массой тела 980 г. У этого ребенка наблюдали гетерозиготные нарушения генов SOD-2 и CAT. При изучении антенатального периода развития у 2 детей с гомозиготными мутациями CAT была угроза прерывания беременности с отслойкой плаценты.

У детей с гомозиготной мутацией CAT и гетерозиготной мутацией HIF среди заболеваний отмечали часто возникающие ОРВИ, ангину, острые бронхиты, стоматит.

Результаты исследования маркеров риска снижения антиоксидантной защиты у детей, рожденных благодаря ВРТ, отражены в таблице.

Согласно данным, приведенным в таблице, гомозиготные и гетерозиготные нарушения фрагмента ДНК, отвечающего за HIF, достоверно не отличаются у детей, рожденных благодаря ВРТ и СБ. В то же время достоверные отличия отмечали при исследовании гена, отвечающего за функцию SOD-2, где гетерозиготные мутации в группе детей, рожденных с помощью ВРТ, значительно выше, чем в группе сравнения ( $\chi^2=4,68$ ,  $p=0,030$ ). Полученные данные показали, что гомозиготные и гетерозиготные мутации CAT в группе детей, рожденных благодаря ВРТ, значительно выше, чем в группе сравнения ( $\chi^2=3,85$ ,  $p=0,049$ ). Таким образом, представляется возможным считать гомозиготные и гетерозиготные мутации в генах, отвечающих за функционирование CAT, SOD-2, прогностически неблагоприятными факторами, предикторами более частого развития респираторных заболеваний, задержки развития. Данная категория детей требует постоянного тщательного наблюдения, контроля развития.

Таблица. Маркеры риска снижения антиоксидантной защиты у детей, рожденных благодаря ВРТ, и их прогностическая ценность

Иммуногенетический маркер	RR	EF	PF	OR, 95 % CI	df=1 $\chi^2$ (p)
<i>Генотип HIF:</i>					
CC	1,29	0,23	–	2,01[0,76–5,31]	1,61/0,205
CT	0,54	–	0,26	0,39[0,14–1,06]	2,75/0,097
TT	–	–	–	–	0,92/0,338
CT + TT	0,64	–	0,14	0,49[0,19–1,30]	1,61/0,205
<i>Генотип SOD-2:</i>					
TT	0,79	–	0,16	0,27[0,11–0,70]	2,78/0,095
TC	5,78	0,83	–	7,72[0,96–61,87]	4,68/0,030
CC	–	–	–	–	2,29/0,131
TC + CC	2,89	0,65	–	3,66[0,77–17,28]	2,78/0,095
<i>Генотип CAT:</i>					
CC	0,65	–	0,06	0,32[0,13–0,75]	3,85/0,049
CT	2,11	0,05	–	2,92[0,89–9,55]	2,99/0,084
TT	1,78	0,44	–	1,85[0,19–17,19]	0,29/0,587
CT + TT	2,04	0,51	–	3,14[1,04–9,44]	3,85/0,049

**ВЫВОДЫ.** У детей, рожденных благодаря ВРТ, достоверно чаще наблюдают гетерозиготные мутации фрагментов ДНК, отвечающих за функциональное состояние SOD-2 ( $\chi^2=4,68$ ;  $p=0,030$ ), и гетерозиготные и гомозиготные мутации в отношении CAT ( $\chi^2=3,85$ ;  $p=0,049$ ). Мутации, отвечающие за функционирование CAT, SOD-2, являются прогностически неблагоприятными факторами, предикторами более частого развития респираторных заболеваний, задержки физического развития. Данная категория детей требует постоянного тщательного наблюдения, контроля развития.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.** Данная работа показала необходимость дальнейшего

изучения антиоксидантной защиты у детей, рожденных благодаря ВРТ. В процессе исследования выявлены специфические изменения со стороны ферментативной активности каталазы и супероксиддисмутазы. Перспективной дальнейших исследований будет изучение данных генетического исследования с биохимическими и цитологическими показателями энергетического обмена в клетках. Более углубленные исследования дадут больше информации о состоянии здоровья детей, рожденных с помощью ВРТ, а также возможность разработать алгоритмы диагностических и профилактических мероприятий для улучшения состояния здоровья данной категории детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neonatal follow-up of 995 consecutively born children after embryo biopsy for PGD / S. Desmyttere, M. De Rycke, C. Staessen [et al.] // Human Reproduction. – 2012. – Vol. 27, No.1. – P. 288–293.  
 2. Kimura N. Intrinsic oxidative stress causes either 2-cell arrest or cell death depending on developmental stage of the embryos

from SOD1-deficient mice / N. Kimura, S. Tsunoda, Y. Iuchi // Molecular Human Reproduction. – 2010. – Vol. 16. – P. 441–451.  
 3. Komatsu K. Mitochondrial membrane potential in 2-cell stage embryos correlates with the success of preimplantation development / K. Komatsu, A. Iwase, M. Mawatari [et al.] // Reproduction. – 2014. – Vol. 147. – P. 627–638.

4. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation and in vitro fertilization: prospective cohort study / G. Ricci, P. Bogatti, L. Fischer-Tamaro [et al.] // *Human Reproduction*. – 2011. – Vol. 26, No.11. – P. 3068–3077.

5. Delivery of a chromosomally normal child from an oocyte with reciprocal aneuploid polar bodies / Richard T. Scott Jr, Nathan R. Treff, John Stevens [et al.] // *Assist. Reprod. Genet.* – 2012. – Vol. 29. – P. 533–537.

6. Preimplantation diagnosis for  $\beta$ -thalassemia combined with HLA matching: first “savior sibling” is born after embryo selection in Brazil / Rita C. S. Figueira, Amanda S. Setti, Sylvia

S. Cortezzi [et al.] // *Assist. Reprod. Genet.* – 2012. – Vol. 29. – P. 1305–1309.

7. Ruiz-Sanz J. I. Ala16Val SOD2 polymorphism is associated with higher pregnancy rates in vitro fertilization cycles / J. I. Ruiz-Sanz, I. Aurrekoetxea, R. Matorras, M. B. Ruiz-Larrea // *Fertil Steril.* – 2011. – Vol. 95(5). – P. 1601–1605.

8. Study of DNA methylation patterns of imprinted genes in children born after assisted reproductive technologies reveals no imprinting errors: A pilot study / H-Y. Zheng, X-Y Shi, L-L. Wang [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine.* – 2011. – Vol. 2. – P. 751–755.

## REFERENCES

1. Desmyttere, S., De Rycke, M., Staessen, C., Liebaers, I., De Schrijver, F., & Verpoest, W. (2012). Neonatal follow-up of 995 consecutively born children after embryo biopsy for PGD. *Human Reproduction*, 1, (27), 288-293.

2. Kimura, N., Tsunoda, S., & Iuchi, Y. (2010). Intrinsic oxidative stress causes either 2-cell arrest or cell death depending on developmental stage of the embryos from SOD1-deficient mice. *Molecular Human Reproduction*, (16), 441-451.

3. Komatsu, K., Iwase, A., Mawatari, M., Wang, J., Yamashita, M., & Kikkawa, F. (2014). Mitochondrial membrane potential in 2-cell stage embryos correlates with the success of preimplantation development. *Reproduction*, 1, (147), 627-638.

4. Ricci, G., Bogatti, P., Fischer-Tamaro, L.E., Giolo, E., Luppi, S., & Montico, M. (2011). Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation and in vitro fertilization: prospective cohort study. *Human Reproduction*, 11, (26), 3068-3077.

5. Richard, T., Scott, Jr., Nathan, R. Treff, Stevens, John, Giolo, E., Luppi, S., & Montico, M. (2012). Delivery of a

chromosomally normal child from an oocyte with reciprocal aneuploid polar bodies. *Assist Reprod Genet*, 29, 533–537.

6. Rita, C., Figueira, S., Setti, S., Amanda, Cortezzi, S., Sylvia, D. Martinhago, Ciro, P. Daniela, A., & Braga, F. (2012). Assumpto Iaconelli Jr. Preimplantation diagnosis for  $\beta$ -thalassemia combined with HLA matching: first “savior sibling” is born after embryo selection in Brazil. *Assist. Reprod. Genet.*, 29, 1305-1309.

7. Ruiz-Sanz, J.I., Aurrekoetxea, I., Matorras, R., & Ruiz-Larrea, M.B. (2011). Ala16Val SOD2 polymorphism is associated with higher pregnancy rates in in vitro fertilization cycles. *Fertil. Steril.*, 5, (95), 1601-1605.

8. Zheng, H-Y., Shi, X-Y, Wang, L-L., Wu, Ya-Qin, Chen, Shi-Ling, Zhang, & Lin (2011). Study of DNA methylation patterns of imprinted genes in children born after assisted reproductive technologies reveals no imprinting errors: A pilot study. *Experimental and Therapeutic Medicine*, (2), 751-755.

Отримано 27.01.17

©О. М. Шульгай, Р. В. Черній

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

## ДИСПЕПСИЧНІ РОЗЛАДИ І ПАТОЛОГІЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ В ДІТЕЙ ТЕРНОПІЛЬСЬКОЇ ОБЛАСТІ

**Мета дослідження** – визначити, в якій місцевості (сільській чи міській) у дітей більше діагностують диспепсичні розлади і патологію гастродуоденальної зони та які супутні патології спостерігають при цьому найчастіше, адже хронічні захворювання широко розповсюджені в дітей різного віку і на сучасному етапі часто перебігають без певних клінічних особливостей, з ускладненнями, що призводить до значного погіршення якості життя і навіть до інвалідності.

**Матеріали та методи.** При виконанні наукового дослідження обстежено 35 дітей віком від 4 місяців до 17 років, жителів міської і сільської місцевості, які звернулися за медичною допомогою в Тернопільську обласну дитячу клінічну лікарню. Було проаналізовано амнестичні дані, результати загальноклінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Під час наукового дослідження було встановлено, що структуру загальної захворюваності при патології гастродуоденальної зони частіше формують диспепсичні розлади, ніж такі деструктивні ураження цієї зони, як виразкова хвороба й ерозивний гастродуоденіт. Зокрема, при аналізі історій хвороб виявлено, що найчастіше супутнім захворюванням в обстежуваних була дисфункція сфінктера Одді за міліарним типом, ніж інші захворювання (дисфункція жовчного міхура за гіпокінетичним типом, лямбліоз та ін.).

**Висновок.** На основі наукового дослідження встановлено, що здоров'я дітей із диспепсичними розладами і патологією гастродуоденальної зони в сільській місцевості гірше, ніж у міській, що зумовлено певними факторами.

**Ключові слова:** диспепсичні розлади; хронічний гастродуоденіт; виразкова хвороба; *Helicobacter pylori*.

### ДИСПЕПСИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И ПАТОЛОГИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У ДЕТЕЙ ТЕРНОПОЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

**Цель исследования** – определить, в какой местности (сельской или городской) у детей больше диагностируют диспепсические расстройства и патологию гастродуоденальной зоны и какие сопутствующие патологии наблюдают при этом чаще всего, ведь хронические заболевания широко распространены у детей разного возраста и на современном этапе часто протекают без определенных клинических особенностей, с осложнениями, что приводит к значительному ухудшению качества жизни и даже к инвалидности.

**Материалы и методы.** При выполнении научного исследования обследовано 35 детей в возрасте от 4 месяцев до 17 лет, жителей городской и сельской местности, обратившихся за медицинской помощью в Тернопольскую областную детскую клиническую больницу. Были проанализированы амнестические данные, результаты общеклинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Во время научного исследования было установлено, что структуру общей заболеваемости при патологии гастродуоденальной зоны чаще формируют диспепсические расстройства, чем такие деструктивные поражения этой зоны, как язвенная болезнь и эрозивный гастродуоденит. В частности, при анализе историй болезней выявлено, что чаще всего сопутствующим заболеванием в обследуемых была дисфункция сфінктера Одди по милиарному типу, чем другие заболевания (дисфункция желчного пузыря по гипокинетическому типу, лямблиоз и др.).

**Вывод.** На основе научного исследования установлено, что здоровье детей с диспепсическими расстройствами и патологией гастродуоденальной зоны в сельской местности хуже, чем в городской, что обусловлено определенными факторами.

**Ключевые слова:** диспепсические расстройства; хронический гастродуоденит; язвенная болезнь; *Helicobacter pylori*.

### DYSPEPSIA AND THE GASTRODUODENAL PATHOLOGY IN CHILDREN OF TERNOPIIL REGION

**The aim of the study** – determining in what areas (rural or urban) children suffer more in dyspepsia and gastroduodenal pathology, and what pathology is often observed here, because chronic diseases are widespread in children of all ages, and at this stage often occurring without specific clinical features have complicated course that leads to a significant deterioration in the quality of life and even disability.

**Materials and Methods.** In the course of research, we examined 35 children aged 4 months to 17 years, residents of urban and rural areas, which appealed for medical help to Ternopil Regional Children's Clinical Hospital. Results were analyzed amnestic data, general clinical, laboratory and instrumental methods.

**Results and Discussion.** In a scientific study we found that the overall structure of the pathology of gastroduodenal area dyspepsia form more than such destructive lesions of this area as peptic ulcer or erosive gastroduodenitis. In particular, in analysis of case histories we found that the most common comorbidities in subjects identified by the sphincter of Oddi dysfunction military type than other diseases (gall bladder dysfunction hypokinetic type, giardiasis, and others.)

**Conclusion.** Based on research, we found that the health of children with diarrheal illness and gastroduodenal pathology in rural areas is worse than in urban areas, due to certain factors.

**Key words:** dyspepsia; chronic gastroduodenitis; peptic ulcer disease; *Helicobacter pylori*.



**ВСТУП.** Диспепсичний синдром у дитини являє собою симптомокомплекс розладів травлення, які розвиваються внаслідок порушення роботи верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. В дитячій гастроентерології даний синдром супроводжує патологію гастродуоденальної зони (ГДЗ) у 13–40 % дітей і підлітків, що свідчить про його високу поширеність. Часте виникнення диспепсії в дітей можна пояснити анатомо-фізіологічними особливостями шлунково-кишкового тракту, нервової системи, станом обміну речовин у дитячому віці [10]. При аналізі державної статистичної звітності щодо стану здоров'я населення України встановлено, що у структурі захворюваності дитячого населення хвороби органів травлення становлять 3,9 %. Згідно з цими ж даними, структуру поширеності хвороб серед дітей віком 0–17 років формують переважно хвороби органів дихання (48,6 %) та органів травлення (7,9 %) [9]. Захворювання органів травлення займають друге місце у структурі поширеності захворювань серед дітей із частотою 7,3 % у Тернопільській області [5]. Частота деструктивних уражень органів ГДЗ у дітей неухильно збільшується, і це пояснюють не тільки поліпшенням якості діагностики. На сьогодні виразкова хвороба становить приблизно 15 % у структурі гастроентерологічних захворювань [1].

Анатомо-фізіологічні особливості дитячого організму, його розвиток та перебудова в пубертатний період зумовлюють підвищену захворюваність органів травлення в цього контингенту. Варто відзначити, що у групі дітей 0–17 років є певні вікові особливості, зокрема, при деяких захворюваннях показники здоров'я не однакові в різних вікових категоріях. Так, у дітей віком 8–17 років частіше спостерігають диспепсичні розлади на фоні функціональних і недеструктивних захворювань органів травлення, в дітей віком 14–17 років більш поширені деструктивні хвороби ГДЗ – виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК).

За даними літератури, більшість диспепсичних розладів у дітей із хронічною патологією ГДЗ пов'язана з інфікуванням *Helicobacter pylori* (НР). Патогенетична роль гелікобактерій при гастритах і виразці зумовлена їх ушкоджувальною дією на слизову оболонку шлунка. Після проникнення через шар слизу гелікобактер прикріплюється до крипти і залоз шлунка, руйнує захисний шар стінки шлунка та забезпечує доступ шлункового соку до тканин. Сечовина, що розщеплюється уреазою бактерій, перетворюється на аміак, який захищає бактерії від дії шлункового соку, руйнує слиз та ушкоджує слизову оболонку шлунка і ДПК, призводить до гіперацидозу [1, 7]. Епідеміологічні дослідження, які проводили в різних країнах світу, показали значну розповсюдженість НР та чітку залежність від соціально-економічного розвитку країни. Чим вищий соціально-економічний розвиток, тим нижча інфікованість. Так, у розвинених країнах Європи кількість інфікованих становить 15–20 %, тоді як у деяких країнах Африки та Азії – 70–76 %. В Україні цей показник складає близько 80–85 %, а для дітей (залежно від віку) – 40–70 % [3, 4, 6, 8]. За даними професора Н. Б. Губергріц, частота інфікованості НР при поєднанні хронічного панкреатиту та ерозивно-виразкових чи запальних уражень гастродуоденальної зони становить 86,5 % [2].

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** При виконанні наукового дослідження обстежено 35 дітей віком від 4 місяців до

17 років, жителів міської і сільської місцевості, які звернулися за медичною допомогою в Тернопільську обласну дитячу клінічну лікарню. Було проаналізовано амнестичні дані, результати загальноклінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Встановлено, що структуру загальної захворюваності частіше формують диспепсичні розлади (відчуття дискомфорту в надчеревній ділянці, відрижка, нудота, блювання, печія, пронос на фоні хронічної патології шлунка та/або ДПК), ніж такі деструктивні ураження ГДЗ, як виразкова хвороба й ерозивний гастродуоденіт. Захворювання ГДЗ частіше траплялися у хлопчиків (68 %), ніж у дівчат (32 %). При дослідженні інфікування НР було діагностовано в 14 % хлопчиків і 11 % дівчат, які проживають у сільській місцевості, та у 18 % хлопчиків, які є мешканцями міста. Крім того, антитіла до збудника виявлено в 50 % пацієнтів чоловічої статі з виразковою хворобою шлунка та ДПК, із них у селі проживають 37,5 %, у місті – 12,5 %. Хлопчики, мешканці села, з хронічною патологією ГДЗ із вираженими диспепсичними розладами хворіли частіше (70 %), ніж жителі міста (30 %). У дівчат, які є мешканками села, відмічали таку ж залежність (83 %), а в жительок міста – значно меншу (17 %) (рис. 1). Отже, певні фактори, а саме низький соціальний рівень життя та недостатнє забезпечення медичних установ у сільській місцевості, зумовлюють більшу захворюваність у дітей, які проживають у сільській місцевості.

Виразкова хвороба шлунка трапляється рідше, ніж виразкова хвороба ДПК, яка є захворюванням, найбільш поширеним серед дітей, особливо чоловічої статі (90 %) на відміну від жіночої (10 %), переважно мешканців села. При аналізі історій хвороб виявлено, що найчастіше супутне захворювання в обстежуваних – це дисфункція сфінктера Одді за біліарним типом (54 %), значно менше було дітей із супутньою дисфункцією жовчного міхура за гіпокінетичним типом (22 %). Досить рідко у даній групі дітей діагностували лямбліоз (5 %) та дисфункцію сфінктера Одді за панкреатичним типом (3,5 %), супутня патологія була відсутня лише в 5,7 % хворих (рис. 2). Основні ускладнення при деструктивній патології ГДЗ – дуоденогастральний рефлюкс II ст. (51 %), рефлюкс-



Рис. 1. Частота диспепсичних розладів залежно від статі й місця проживання.

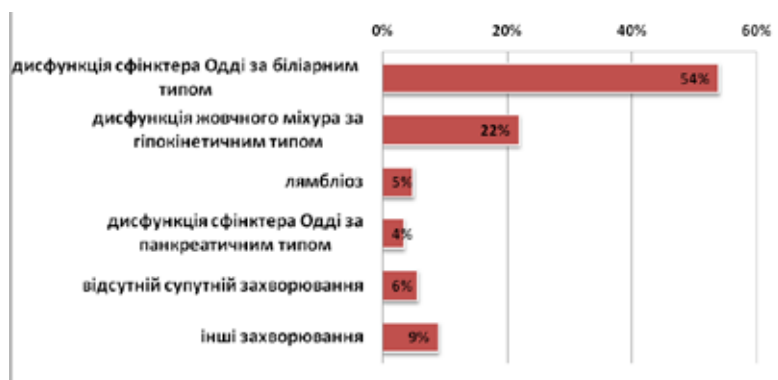


Рис. 2. Частота супутньої патології при деструктивній патології шлунка і ДПК.

езофагіт I ст. (20 %). При вивченні лабораторних даних хворих дітей у біохімічному аналізі крові відмічено зниження рівня аспартатамінотрансферази (93 %), лужної фосфатази (80 %), а рівень аланінамінотрансферази був у нормі (70 %). Це може свідчити про наявність супутньої

патології гепатобіліарної системи на фоні деструктивної патології шлунка і ДПК.

Поширеність диспепсичних розладів на фоні виразкової хвороби шлунка і ДПК за віковими категоріями показано на рисунку 3.

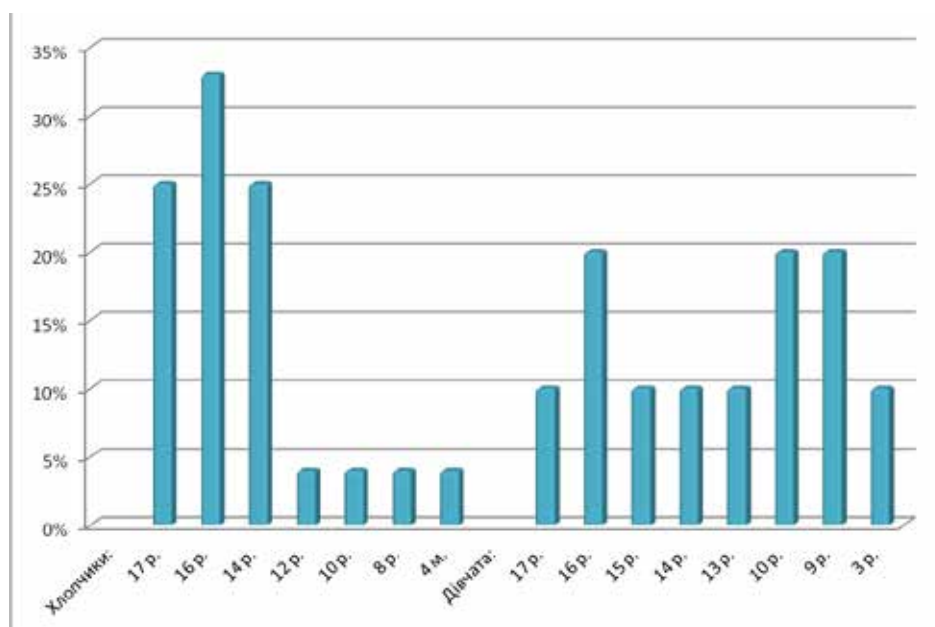


Рис. 3. Поширеність деструктивної патології шлунка і ДПК відповідно до віку.

**ВИСНОВКИ.** Зважаючи на викладене вище, ми можемо говорити про те, що здоров'я дітей та молоді в сільській місцевості є гіршим, ніж дітей, які проживають у місті. На нашу думку, це зумовлено недотриманням принципу співпраці сім'ї та лікаря, недостатнім матеріальним забезпеченням медичних установ сільської місцевості, низьким соціальним рівнем життя людей у сільській місцевості та недостатнім рівнем освітньо-профілактичної діяльності медичних працівників серед дітей. Вирішення гігієнічних проблем соціального становлення дітей передбачає створення здорових, повноцінних, із гігієнічної точки зору, умов побуту, навчання та виховання дітей і підлітків. Але це є можливим лише при запровадженні ретельно відпрацьованої системи контролю зі сторони медичних працівників, головним завданням якої є збе-

реження та зміцнення здоров'я майбутнього покоління. Ми, у свою чергу, вплинути на матеріальне забезпечення медичних установ не можемо, але можемо сприяти розвитку і вихованню здорового покоління шляхом проведення освітньо-профілактичної роботи, адже основне лікування хвороби полягає в її попередженні. Як казав Микола Іванович Пирогов: «Майбутнє належить медицині запобіжній. Ця наука, йдучи рука об руку з лікувальною, приносить безперечну користь людству!».

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.**

Враховуючи все вищесказане, можна зробити висновок, що актуальність патології гастродуоденальної зони залишається високою в структурі загальної захворюваності дітей і тому потребує ретельного аналізу та правильного підходу як до профілактики, так і до лікування.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гастроентерологія дитячого віку / за заг. ред. Є. В. Прохорова, О. П. Волосовця. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. – С. 59, 64.
2. Губергриц Н. Б. Поджелудочная железа и Helicobacter pylori / Н. Б. Губергриц // Суч. гастроентерол. – 2008. – № 3. – С. 84–89.
3. Няньковський С. Л. Нові підходи до діагностики, лікування та профілактики гелікобактеріозу в дітей із урахуванням сімейного характеру інфекції / С. Л. Няньковський, О. С. Івахненко // Суч. гастроентерол. – 2002. – № 7. – С. 19–23.
4. Няньковський С. Л. Сравнительная эффективность методов диагностики хеликобактерной инфекции у детей с заболеваниями гастродуоденальной зоны и схем эрадикационной терапии / С. Л. Няньковский, М. Ф. Денисова, О. С. Ивахненко // Совр. педиатрия. – 2004. – № 4. – С. 57–62.
5. Корицький Г. І. Частота та структура захворюваності дітей у Тернопільській області та шляхи її зниження / Г. І. Корицький // Ліки України Плюс. – 2012. – № 3–4 (1). – С. 4–7.
6. Савицкая Е. В. Особенности гастродуоденальной патологии у детей дошкольного и младшего школьного возраста / Е. В. Савицкая // Суч. гастроентерол. – 2008. – № 3. – С. 35–37.
7. Сміян І. С. Педіатрія : цикл лекцій / І. С. Сміян. – 1999. – С. 541–565.
8. Сучасні погляди на епідеміологію інфекції Helicobacter pylori / І. В. Чопей, П. О. Колесник, В. М. Кузьмик, І. С. Русин // Суч. інфекції. – 2000. – № 4. – С. 65–69.
9. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідемічну ситуацію. 2008 рік. – К., 2009. – 360 с.
10. Сайт «UKRHEALTHY.XYZ» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://ukrhealth.xyz/hvorobi-simptomi-likuvannja/pediatrica-ditjachi-hvorobi/3436-dispepsija-u-ditej.html>.

## REFERENCES

1. Prokhorov, Ye.V. & Volosovets, O.P. (2004). *Hastroenterologia dytiachoho viku*. [The gastroenterology of childhood]. Ternopil: Ukrmedknyha [in Ukrainian].
2. Gubergrits, N.B. (2008). Podzheludochnaya zheleza i Helicobacter pylori [The pancreas and Helicobacter pylori]. *Suchasna gastroenterologia – Modern Gastroenterology*, 3, 84-89 [in Ukrainian].
3. Niankovskiy, S.L. & Ivakhnenko, O.S. (2002). Novi pidkhody do diahnostryky, likuvannia ta profilaktyky helikobakteriozu v ditei iz urakhuvanniam simeinoho kharakteru infektsii. [The new approaches to diagnosis, treatment and prevention of Helicobacteriosis infection in children with regard family matters infection.] *Suchasna Gastroenterologia – The Modern Gastroenterology*, 7, 19-23 [in Ukrainian].
4. Niankovskiy, S.L., Denysova, M.F., & Ivakhnenko, O.S. (2004). Sravnitelnaia effektivnost metodov diagnostiki helikobakternoi infektsii u detei s zabolievaniiami gastroduodenalnoi zony i skhem eradikatsionnoi terapii [The comparative effectiveness of diagnostic methods of H. pylori infection in children with gastroduodenal diseases and eradication therapy.] *Sovremennaia pediatria – Modern Pediatrics*, 4, 57-62 [in Ukrainian].
5. Korytskyi, H.I. (2012). Chastota ta struktura zakhvoriuvanosti ditei u Ternopilskii oblasti ta shliakhy ii znyzhennia. [The frequency and structure of morbidity in Ternopil region and ways to reduce it]. *Liky Ukrainy Plus – Medications of Ukraine Plus*, 3-4(1), 4-7 [in Ukrainian].
6. Savitskaia, Ye.V. (2008). Osobennosti gastroduodenoj patologii u detei doskolnogo i mladshogo vozrasta. [The partulary gastroduodenal pathology in children of preschool and early school age]. *Suchasna Gastroenterologia – Modern Gastroenterology*, 3, 35-37 [in Ukrainian].
7. Smian I.S. (1999). *Pediatrica (tsykl lektsii)*. [The Pediatrics (lectures)]. Ternopil: Ukrmedknyha [in Ukrainian].
8. Chopei, I.V., Kolesnyk, P.O. & Kuzmyk, V.M. (2002). Suchasni pohliady na epidemiologiiu infektsii Helicobacter pylori. [The modern views on the epidemiology of infection Helicobacter pylori]. *Suchasni infektsii – Modern Infection*, 4, 65-69 [in Ukrainian].
9. *Shchorichna dopovid pro stan zdorovia naseleння Ukrainy ta sanitarno-epidemichnu sytuatsiiu 2008*. [The annual report on the state of health of Ukraine and sanitary-epidemic situation in 2008]. (2009). Kyiv, 3, 360 [in Ukrainian].
10. Sait "UKRHEALTHY.XYZ". Retrieved from <http://ukrhealth.xyz/hvorobi-simptomi-likuvannja/pediatrica-ditjachi-hvorobi/3436-dispepsija-u-ditej.html> [in Ukrainian].

Отримано 17.01.17

©А. М. Бербець

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет, Чернівці

### ШИШКОПОДІБНА ЗАЛОЗА, РЕПРОДУКТИВНА СИСТЕМА ТА ВАГІТНІСТЬ

**Мета дослідження** – встановити наявність взаємозв'язку між роботою шишкоподібної залози, репродуктивної системи та вагітністю.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено на 20 статевозрілих нелінійних білих щурах *Rattus Norvegicus Wistar* жіночої статі, які не народжували (дослідна група). Контрольну групу склали 16 щурів жіночої статі з такими ж параметрами. Після настання вагітності тварини дослідної групи піддавалися освітленню в режимі 24 год на добу за допомогою галогенних ламп «білого» світла, щури контрольної групи перебували в режимі «12 годин світла/12 годин темряви». Після 21 дня з моменту підтвердження вагітності щурів дослідної групи забивали. Матки забитих щурів піддавалися патогістологічному дослідженню.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У всіх щурів дослідної групи виявлено припинення розвитку вагітності, тоді як у контрольній групі вагітності розвивалися нормально. Патогістологічне дослідження підтвердило зміни ендометрія, характерні для вагітності.

**Висновок.** Пригнічення функції шишкоподібної залози, викликане освітленням, безпосередньо впливає на процес вагітності, і може викликати навіть його переривання.

**Ключові слова:** вагітність; шишкоподібна залоза; мелатонін.

#### ШИШКОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА, РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА И БЕРЕМЕННОСТЬ

**Цель исследования** – установить наличие взаимосвязи между работой шишковидной железы, репродуктивной системы и беременностью.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 20 половозрелых нелинейных нерожавших белых крысах *Rattus Norvegicus Wistar* (группа исследования). Контрольную группу составили 16 крыс женского пола с такими же параметрами. После наступления беременности животные группы исследования подвергались освещению в режиме 24 часа в сутки с помощью галогенных ламп «белого» света, крысы контрольной группы находились в режиме «12 часов освещения/12 часов темноты». По истечении 21 дня с момента подтверждения беременности животных группы исследования забивали, их матки подвергались патогистологическому исследованию.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У всех крыс группы исследования обнаружена остановка развития беременности, тогда как в контрольной группе беременности развивались нормально. Патогистологическое исследование подтвердило изменения эндометрия, характерные для беременности.

**Вывод.** Угнетение функции шишковидной железы, вызванное освещением, непосредственно влияет на процесс беременности, вплоть до ее прерывания.

**Ключевые слова:** беременность; шишковидная железа; мелатонин.

#### PINEAL GLAND, REPRODUCTIVE SYSTEM AND PREGNANCY

**The aim of the study** – to establish the link between the functioning of pineal gland, reproductive system and pregnancy.

**Materials and Methods.** The research was conducted on 20 adult non-linear female nulliparous white rats *Rattus Norvegicus Wistar* (study group). Control group included 16 female rats with the same parameters. After occurrence of pregnancy the rats were exposed to light 24 hours/day by halogen lights of "white" light, meanwhile the rats of control group had a regimen "12 hours of light/12 hours of darkness". After 21 days of confirmed pregnancy the rats were slayed. The uteruses of the rats underwent pathohistological examination.

**Results and Discussion.** The discontinuation of the pregnancy development was found in all rats of study group, whereas in control group pregnancies developed normally. Pathohistological examination confirmed the changes of endometrium typical for pregnancy.

**Conclusion.** The depression of function of pineal gland, caused by enlightenment, has a direct impact on pregnancy process and can be a reason of pregnancy termination.

**Key words:** pregnancy; pineal gland; melatonin.

**ВСТУП.** Враховуючи демографічну ситуацію в Україні, перед медичними працівниками стоїть завдання щодо збереження кожної бажаної вагітності, яка повинна закінчитися народженням здорової дитини. Дослідження механізмів розвитку ускладнень вагітності, проведені як в умовах експерименту, так і в клініці, дадуть змогу запобігти появі вказаних ускладнень і покращити перинатальні результати. Ключовим органом у процесі вагітності є плацента. Зв'язок репродуктивної системи жінки та плаценти з шишкоподібною залозою залишається малодослідженим. Увага багатьох сучасних авторів зосереджена саме на цій

ланці патогенезу ускладненої вагітності. Епіфіз (шишкоподібна залоза, pineal gland) вже тривалий час привертає до себе пильну увагу дослідників. Ще Рене Декарт вважав його «центром душі людини». Тривалий час у науковому світі панувала думка про «фізіологічну інертність» епіфіза у дорослих. Тільки з 60-х років ХХ століття епіфіз визнали активною залозою внутрішньої секреції. Слід підкреслити, що вивчення ролі епіфіза у фізіології та патології проводилось (і дотепер проводиться) переважно в умовах експерименту. Порівняно невелика кількість робіт присвячена вивченню ролі епіфіза в клініці [1, 2]. Вважається, що у людини епіфіз

виконує роль нейроендокринного «перетворювача», що відповідає продукцією гормонів (в першу чергу мелатоніну) на нервові імпульси [1, 2, 3]. Активність залози залежить від періодичного освітлення: світло пригнічує біохімічні процеси в епіфізі, а в темряві вони, навпаки, посилюються. У людини з функціонуванням епіфіза пов'язують процеси сну, зміни температури тіла протягом доби, а також зміни гемодинаміки, серцевого ритму, сезонної депресії, адаптацію до часових поясів тощо [4, 5]. Крім того, з епіфізом пов'язані такі циклічні процеси жіночого організму, як менструальний цикл, вагітність, пологи, лактація [5]. Рецептори до мелатоніну виявлені в матці людини [6] і в плаценті [7]. Відомо, що мелатонін є потужним антиоксидантом, який захищає ядерну та мітохондріальну ДНК від дії вільних радикалів, а також підсилює продукцію антиоксидантних ензимів, таких, як глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази [6, 7, 8]; водночас молекула мелатоніну не окислюється до вільного радикалу [9], що може мати велике значення для розвитку вагітності, особливо на ранніх її етапах.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – встановити наявність взаємозв'язку між роботою шишкоподібної залози, репродуктивної системи та вагітністю. Шляхом експерименту на дослідних тваринах (щурах) продемонструвати, що пригнічення функції шишкоподібної залози, досягнуте шляхом безперервного освітлення, безпосередньо впливає на процес вагітності.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Проведено експеримент на 20 статевозрілих нелінійних білих щурах *Rattus Norvegicus* Wistar жіночої статі масою 200–280 г, віком 17–24 тижні, які не народжували (дослідна група). Контрольну групу склали 16 щурів жіночої статі тієї ж лінії, з такими ж параметрами маси тіла та віку. Усі маніпуляції з тваринами виконувались згідно з рекомендаціями Міжурядового комітету з біоетики UNESCO. Щури утримувались в умовах виварію по 4 особи в одній клітці, при середній температурі повітря +20... +24 °С та відносній вологості повітря 60–75%. Забезпечувалося харчування та пиття тварин *ad libitum*. Після 3-денної адаптації тварин у вказаних умовах проводилося спарювання самок дослідної та контрольної груп із самцями репродуктивного віку (20–28 тижнів) шляхом підсаджування 1 самця до клітки з 4 самками. Настання вагітності у самок щурів підтверджували за допомогою мікроскопії мазків з піхви та виявлення в них сперматозоонів [10]. Тварини дослідної групи піддавалися освітленню в режимі 24 год на добу за допомогою галогенних ламп «білого» світла Philips (кольорова температура 6500 К), з відстані 50 см, щури контрольної групи перебували в режимі «12 годин світла/12 годин темряви». Після 21 дня з моменту підтвердження вагітності щурів дослідної групи забивали шляхом декапітації з використанням тіопенталового знечуження. Матки забитих щурів піддавалися патогістологічному дослідженню з використанням забарвлення гематоксилін-еозином. Виконувалося мікрофотографування зі збільшенням  $\times 200$  з використанням мікроскопа Evolution-100 виробництва DELTA Optical Corp., та цифрової камери Olympus SD-550 UltraZoom.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

У всіх щурів дослідної групи виявлено припинення розвитку вагітності. Макроскопічно в рогах матки виявлено потовщення та крововиливи в місцях, де, за припущенням, відбувалася імплантація (у щурів кількість вагітностей може доходити до 4–6 в кожному розі матки). Макроскопічна картина представлена на рисунку 1.



Рис. 1. Макроскопічна картина маткового рога щура дослідної групи.

Як бачимо на рисунку 1, правий ріг матки щура мобілізовано, візуалізуються 4 місця імплантації. Повнокрів'я матки не спостерігається. Це, можливо, пояснюється тим, що вагітність зупинилась на ранній стадії розвитку (до 7 дня), і від цього моменту до забиття щура пройшло більше двох тижнів. Подібні явища спостерігалися у всіх щурів дослідної групи, які знаходились під дією освітлення.

З метою уточнення діагнозу було проведено патогістологічне дослідження та мікрофотографування маток щурів дослідної групи, яке виявило ознаки, характерні для вагітності, як-от: децидуалізація ендометрія (рис. 2) та феномен Arias-Stella (рис. 3).

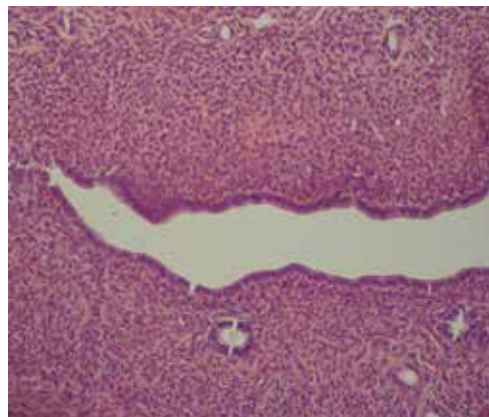


Рис. 2. Децидуалізація ендометрія у щура дослідної групи. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення  $\times 200$ .

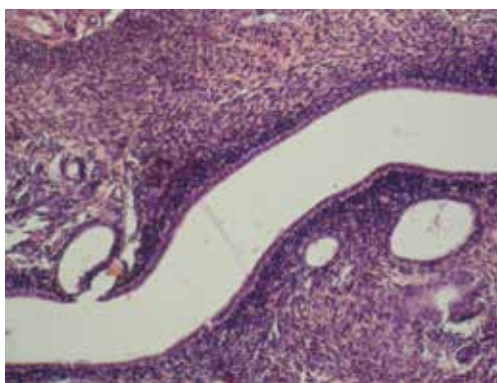


Рис. 3. Феномен Arias-Stella в ендометрії щура дослідної групи. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення  $\times 200$ .

Децидуалізація ендометрія полягає в появі збільшених полігональних клітин строми з вираженими ядрами [11], а також в активному рості нових судин. Клітини яскраво забарвлені та формують скупчення, що свідчить про високу мітотичну активність.

Феномен Arias-Stella, який проявляється у вигляді поліморфізму, фрагментації та гіпертрофії ядер клітин ендометрія, а також у вигляді вакуолізації їх цитоплазми [19], добре видимий на даному зображенні. Даний феномен проявляється у ссавців лише під час вагітності.

### 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. Пішак В. П. Шишкоподібне тіло – місце і роль у хроноритмологічній організації фізіологічних функцій / В. П. Пішак // Бук. мед. вісн. – 2002. – Т. 6, № 3-4. – С. 4–6.
3. Пішак В. П. Механізми участі шишкоподібної залози в забезпеченні циркадіанної ритмічності фізіологічних функцій / В. П. Пішак, Р. Є. Булик // Бук. мед. вісн. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 4–7.
4. Роль гормонів епіфіза в системі антистрессорного захисту організму при психоемоційному стресі у жінок фертильного віку / В. В. Подольський, З. Б. Хоминська, В. В. Тетерін, М. М. Гульчій // Вісн. наук. досл. – 2005. – № 2. – С. 84–86.
5. Роль эпифиза в нейроэндокринной регуляции процессов репродукции и адаптации / В. В. Подольский, З. Б. Хоминская, В. Л. Дронова [и др.] // Здоровье женщины. – 2005. – № 1 (21). – С. 91–95.
6. Reiter R. J. Reactive oxygen and nitrogen species and cellular and organismal decline: amelioration with melatonin /

Всі щури контрольної групи народили по 4–8 щуренят на 21–23 день після спарювання.

**ВИСНОВКИ.** Пригнічення функції шишкоподібної залози, викликане надмірним освітленням, безпосередньо впливає на процес вагітності, і може викликати навіть його переривання, що продемонстровано в експерименті.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Механізми, які лежать в основі розвитку даних патологічних процесів, потребують вивчення, і розглядатимуться в подальших публікаціях.

- R. J. Reiter, D. X. Tan, S. Burkhardt // Mech. Ageing Dev. – 2002. – Vol. 123. – P. 1007–1009.
7. 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.
8. Chawdhury I. Melatonin: Fifty years of scientific journey from the discovery in bovine pineal gland to delineation of functions in human / I. Chawdhury, A. Sengupta, S. K. Maitra // Indian J. Biochem. Biophys. – 2008. – Vol. 45. – P. 289–304.
9. Hardeland R. Kynuramines, metabolites of melatonin and other indoles: The resurrection of an almost forgotten class of biogenic amines / R. Hardeland, D. X. Tan, R. J. Reiter // J. Pineal Res. – 2009. – Vol. 47. – P. 109–126.
10. Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. – К. : Вища школа, 1984. – 382 с.
11. Милованов А. П. Патология системы «Мать-плацента-плод» / А. П. Милованов. – М. : Медицина, 1999. – 448 с.

### REFERENCES

1. Hryshchenko, V.I. (1979). *Rol epifiza v fiziologii i patologii zhenskoi polovoi sistemy [Role of pineal gland in physiology and pathology of female reproductive system]*. Kharkiv: Vyshcha Shkola [in Russian].
2. Pishak, V.P. (2002). *Shyshkopodibne tilo – mistse i rol u khronorytmo-lohichniy orhanizatsii fiziologichnykh funktsiy [Pineal gland – place and role in chronorhythmologic organization of physiologic functions]*. *Bukovynskyi medychnyi visnyk – Bukovinian Medical Journal*, 3-4, 4-6 [in Ukrainian].
3. Pishak, V.P. & Bulyk, R.Ye. (2006). *Mekhanizmy uchasti shyshkopodibnoi zalozy v zabezpechenni tsirkadiannoi rytmichnosti fiziologichnykh funktsiy [Mechanisms of participation of pineal gland in maintenance of rhythmicity of physiologic functions]*. *Bukovynskyi medychnyi visnyk – Bukovinian Medical Journal*, 4, 4-7 [in Ukrainian].
4. Podolskiy, V.V. & Khomyńska, Z.B. & Teterin, V.V. & Hulchiy, M.M. (2005). *Rol hormoniv epifiza v systemi antystresor-noho zahystu orhanizmu pry psykhoemotsiynomu stressi u zhinkov fertyl'nogo viku [Role of the hormones of pineal gland in system of anti-stress protection of organism in case of psycho-emotional stress in women of reproductive age]*. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Journal of Scientific Researches*, 2, 84-86 [in Ukrainian].
5. Podolskiy, V.V. & Khomyńska, Z.B. & Dronova, V.L. (2005). *Rol epifiza v neuroendokrinnoi regulatsii protsessov reproduktsii i adaptatsii [Role of pineal gland in neuro-endocrine regulation*

of the processes of reproduction and adaptation]. *Zdorovye zhenshchiny – Woman's Health*, 1, 91-95 [in Russian].

6. Reiter, R.J. & Tan, D.X., & Burkhardt, S. (2002). *Reactive oxygen and nitrogen species and cellular and organismal decline: amelioration with melatonin. Mechanisms of Ageing and Development*, 123, 1007-1009.

7. 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. Journal of Pineal Research*, 46, 357 – 364.

8. Chawdhury, I. & Sengupta, A. & Maitra, S.K. (2008). *Melatonin: Fifty years of scientific journey from the discovery in bovine pineal gland to delineation of functions in human. Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 45, 289-304.

9. Hardeland, R. & Tan, D.X. & Reiter, R.J. (2009). *Kynuramines, metabolites of melatonin and other indoles: The resurrection of an almost forgotten class of biogenic amines. Journal of Pineal Research*, 47, 109-126.

10. Zapadniuk, I.P. & Zapadniuk, V.I. & Zakharia, Ye.A. & Zapadniuk, B.V. (1984). *Laboratornye zhyvotnye: razvedenie, sodержaniye, ispolzovanie v eksperimente [Laboratory animals: breeding, keeping, usage in experiment]*. Kyiv: Vyshcha shkola [in Russian].

11. Milovanov, A.P. (1999). *Patologiya sistemy "Mat-placenta-plod" [Pathology of the system "Mother-placenta-fetus"]*. Moscow: Meditsina [in Russian].

Отримано 30.01.17

© А. В. Бойчук<sup>1</sup>, І. М. Нікітіна<sup>2</sup>, В. К. Кондратюк<sup>3</sup>, Н. В. Калашник<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Сумський державний університет

<sup>3</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», Київ

## ПРОФІЛАКТИКА НЕВИНОШУВАННЯ БАГАТОПЛІДНОЇ ВАГІТНОСТІ З ВИКОРИСТАННЯМ РОЗВАНТАЖУВАЛЬНОГО АКУШЕРСЬКОГО ПЕСАРІЯ

**Мета дослідження** – оцінити ефективність застосування розвантажувальних акушерських песаріїв у жінок з багатоплідною вагітністю з високим ризиком невиношування.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано 40 випадків застосування розвантажувальних акушерських песаріїв у вагітних з двійнятами з ознаками невиношування у термінах 18–28 тижнів вагітності, котрі склали першу групу обстежуваних. Друга група – 12 вагітних з двійнятами, котрим був накладений шов на шийку матки з приводу істміко-цервікальної недостатності. Контрольна група – 18 вагітних з двійнею, яким призначалась консервативна терапія. Проведений аналіз перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану неонатальної адаптації в обстежуваних групах.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Динаміка вкорочення шийки матки була значно повільнішою у пацієнток I групи, яким було встановлено розвантажувальний акушерський песарій, це є ефективним методом профілактики та лікування невиношування у жінок з багатоплідною вагітністю, зниження частоти пізнього абортів та передчасних пологів, перинатальних втрат. Пацієнтки I групи мали меншу кількість випадків передчасного розриву плодових оболонок у 7 (17,5 %) пацієнток I групи порівняно з 3 (25,0 %) жінками II групи та у 5 (27,7 %) вагітних контрольної групи. В I групі обстежуваних термінові пологи відбулися у 34 (85 %) випадках, у II групі – у 9 (75,0 %) випадках, у контрольній – 12 (66,6 %) випадках. В контрольній групі перинатальні втрати склали 2,7 %. В I групі перинатальних втрат не було. При оцінці стану неонатальної адаптації новонароджених обстежуваних груп прослідковується зниження росто-вагових показників у дітей II та контрольної груп, також спостерігається зниження показників оцінки стану новонароджених за шкалою Апгар у II та контрольній групах.

**Висновок.** Методика застосування розвантажувального акушерського песарія є патогенетично обґрунтованою у вагітних з багатопліддям і дозволяє пролонгувати вагітність до доношеного терміну у 85 % жінок досліджуваної групи, знизити медикаментозне навантаження на вагітну та плід.

**Ключові слова:** багатоплідна вагітність; невиношування вагітності; розвантажувальний акушерський песарій.

## ПРОФИЛАКТИКА НЕВЫНАШИВАНИЯ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗГРУЖАЮЩЕГО АКУШЕРСКОГО ПЕССАРИЯ

**Цель исследования** – оценить эффективность применения разгрузочных акушерских пессариев у женщин с многоплодной беременностью с высоким риском невынашивания.

**Материалы и методы.** Проанализированы 40 случаев применения разгрузочных акушерских пессариев у беременных с двойней с признаками невынашивания в сроках 18–28 недель беременности, которые составили первую группу обследуемых. Вторая группа – 12 беременных с двойней, которым был наложен шов на шейку матки по поводу истмико-цервикальной недостаточности. Контрольная группа – 18 беременных с двойней, которым назначалась консервативная терапия. Проведен анализ течения беременности, родов, послеродового периода и состояния неонатальной адаптации в обследуемых группах.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Динамика укорочения шейки матки была значительно медленнее у пациенток I группы, которым было установлено разгрузочный акушерский пессарий, это является эффективным методом профилактики и лечения невынашивания у женщин с многоплодной беременностью, снижения частоты позднего аборта и преждевременных родов, перинатальных потерь. Пациентки I группы имели меньшее количество случаев преждевременного разрыва околоплодных оболочек у 7 (17,5 %) пациенток I группы по сравнению с 3 (25,0 %) женщинами II группы и у 5 (27,7 %) беременных контрольной группы. В I группе обследуемых срочные роды произошли в 34 (85 %) случаях, во II группе – в 9 (75,0 %) случаях, в контрольной – 12 (66,6 %) случаях. В контрольной группе перинатальные потери составили 2,7 %. В первой группе перинатальных потерь не было. При оценке состояния неонатальной адаптации новорожденных обследуемых групп прослеживается снижение росто-весовых показателей у детей II и контрольной групп, также наблюдается снижение показателей оценки состояния новорожденных по шкале Апгар во II и контрольной группах.

**Вывод.** Методика применения разгрузочного акушерского пессария является патогенетически обоснованной у беременных с многоплодием и позволяет пролонгировать беременность до доношенного срока у 85 % женщин обследуемой группы, снизить медикаментозную нагрузку на беременную и плод.

**Ключевые слова:** многоплодная беременность; невынашивание беременности; разгружающий акушерский пессарий.

## PREVENTION OF MULTIPLE PREGNANCY MISCARRIAGE USING OBSTETRICIAN UNLOADING PESSARY

**The aim of the study** – to evaluate the effectiveness of the handling of obstetric pessary in women with multiple pregnancies with a high risk of miscarriage.

**Materials and Methods.** We analyzed 40 cases of handling obstetric pessary in pregnant with twins with symptoms of miscarriage in the period of 18–28 weeks of pregnancy, which constituted the first group of subjects. The second group – 12 pregnant

with twins, who had imposed a seam on the cervix about cervical incompetence. The control group – 18 pregnant with twins who were prescribed conservative therapy. The above analysis of the flow of pregnancy, childbirth, postpartum and neonatal adaptation state in the surveyed groups.

**Results and Discussion.** Dynamics of cervical shortening was significantly slower in patients in group I, which was established discharge obstetric pessary, it is an effective method of prevention and treatment of pregnancy loss in women with multiple pregnancies, reduce the frequency of late abortion and preterm birth, perinatal losses. Patients of group I had fewer cases of premature rupture of membranes in 7 (17.5 %) patients of group I compared to 3 (25.0 %) and group II women in 5 (27.7 %) of pregnant control group in I surveyed a group term delivery occurred in 34 (85 %) cases in group II – 9 (75.0 %) cases in the control group – 12 (66.6 %) cases. In the control group, perinatal losses amounted to 2.7 %. there were no perinatal losses in the first group. Observed reduction in growth-weights of children in the control group II and also a decrease in newborn state estimation parameters Apgar II and the control group in the assessment of neonatal adaptation newborn surveyed groups.

**Conclusions.** The method of application handling obstetric pessary is pathogenetically justified in pregnant women with multiple pregnancy and allows to prolong pregnancy to full-term period in 85 % of women surveyed group, medication to reduce the burden on the pregnant woman and fetus.

**Key words:** multiple pregnancy, miscarriage, unload obstetric pessary.

**ВСТУП.** Зростання кількості багатоплідних пологів за останні роки призвело до значного збільшення числа гестаційних ускладнень, підвищення питомої ваги кесарських розтинів, ускладнень у пологах та післяпологовому періоді, підвищення показника перинатальної смертності, порушення процесів неонатальної адаптації новонароджених [1, 2, 11]. Тому пацієнтки з багатоплідною вагітністю належать до групи високого ризику перинатальних ускладнень. При багатоплідній вагітності показник перинатальної смертності у п'ять разів перевищує відповідне значення при одноплідній, антенатальна загибель плода у чотири рази вища, а неонатальна смертність є вищою у шість разів [8, 9]. Основною причиною перинатальної смертності при багатоплідній вагітності є недоношеність. У більшості випадків самовільне переривання вагітності має повторюваний характер, що свідчить про наявність постійно присутніх факторів, що провокують такий розвиток подій [1, 2, 8]. Частота передчасних пологів при багатоплідді становить 54,3 % порівняно з 9,7 % при одноплідній вагітності [8, 9]. Втрачені вагітності складають майже 17 % від усіх бажаних вагітностей, при цьому 75–80 % викиднів трапляються на ранніх термінах, і, на жаль, відсутня тенденція до зниження цих показників [2, 10, 11]. Близько половини вагітностей двійнею перериваються до 36 тижнів вагітності. За даними J. Lumley (1993), у Європі 17 % багатоплідних вагітностей перериваються у 20–27 тижнів, 21 % – між 28-м і 31-м тижнями і 17 % пологів відбуваються між 32 і 36 тижнями. У зв'язку з цим, максимальне пролонгування багатоплідної вагітності є важливою умовою зниження перинатальної захворюваності і смертності у даної групи пацієнток високого ризику. На даний час трансвагінальна ехографія є практично безальтернативним методом дослідження, що використовується для характеристики шийки матки, дозволяє оцінити довжину шийки матки та стан внутрішнього зів'язу, маючи переваги над вагінальним пальцевим дослідженням та трансабдомінальною ехографією, і є надійним прогностичним критерієм у діагностиці загрози передчасного переривання вагітності [4, 5, 9].

Доведено, що на сьогодні не існує жодного ефективного способу профілактики передчасних пологів при багатоплідній вагітності. Перерозтягнення нижнього сегмента матки та надмірний тиск на шийку матки часто спричиняють розвиток істміко-цервікальної недостатності (ІЦН). Сучасні літературні видання недостатньо висвіт-

люють проблему застосування розвантажувальних акушерських песаріїв при загрозі переривання багатоплідної вагітності. Порівняльна оцінка використання хірургічного серкляжу та атравматичне застосування розвантажувальних песаріїв довела високу ефективність та певні переваги останніх [3, 7, 12].

Згідно з рандомізованими дослідженнями F. Forester et al. та аналізом літературних джерел можна зробити висновок про рівнозначність цих двох методів лікування ІЦН – хірургічного серкляжу та застосування розвантажувальних акушерських песаріїв. Суттєвою перевагою останніх є простота і доступність методу, можливість уникнення хірургічного втручання та стаціонарного лікування вагітних.

Питання оптимізації антенатального нагляду при багатоплідній вагітності, вибір оптимальних методів лікування і профілактики гестаційних ускладнень, в першу чергу невиношування вагітності, зниження питомої ваги кесарських розтинів, ускладнень у пологах та післяпологовому періоді, зниження показника перинатальної смертності, покращення процесів неонатальної адаптації новонароджених і є предметом даного дослідження.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – оцінити ефективність застосування розвантажувальних акушерських песаріїв у вагітних з багатоплідною вагітністю з високим ризиком невиношування.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Наукове дослідження проводилось на базі Сумського обласного клінічного перинатального центру протягом 2015–2016 років. В нього були включені вагітні з дихоріальною діамніотичною двійнею та точно встановленим терміном гестації, що визначався при ультразвуковому обстеженні до 18 тижнів вагітності. Включенням були пацієнтки з встановленими структурними та хромосомними аномаліями плода, а також з монохоріальними двійнятами у зв'язку з високим ризиком розвитку синдрому фето-фетальної гемотрансфузії (СФФТ) та можливою необхідністю дострокового розродження. Не включалися також пацієнтки при наявності трійні та більшої кількості плодів і за наявності протипоказань до використання розвантажувальних акушерських песаріїв.

Нами проаналізовано 40 випадків застосування розвантажувальних акушерських песаріїв у вагітних з дихоріальними двійнятами з ознаками невиношування у термінах 18–28 тижнів вагітності, котрі склали першу групу обстежуваних. До другої групи увійшли 12 вагітних



з дихоріальними двійнятами, котрим був накладений шов на шийку матки з приводу істміко-цервікальної недостатності. Контрольну групу склали 18 вагітних з дихоріальною діамніотичною двійнею у терміні 18–28 тижнів вагітності, яким проводилась традиційна токолітична терапія з приводу загрози невиношування вагітності згідно з діючими клінічними протоколами (наказ МОЗ України № 624).

Нами було вивчено загальний, соматичний, акушерсько-гінекологічний анамнез, перебіг вагітності, пологів, динаміку стану шийки матки при прогресуванні багатоплідної вагітності. Крім клінічних методів обстеження та загальноприйнятих лабораторних досліджень, з метою оцінки загрози передчасного переривання вагітності проводилась трансвагінальна цервікометрія, а також оцінка стану шийки матки за Штембергом, де сума балів 5 і вище була показанням до профілактики і лікування загрози переривання вагітності.

Трансвагінальна цервікометрія проводилась за допомогою сучасного ультразвукового апарата «MEDISON» з використанням трансвагінального датчика 6,5 МГц, в більш пізні терміни конвексних датчиків 3,5 і 5 МГц у двовимірному ехорежимі відповідно до термінів 10–13 тижнів, 16–22 тижні та 28–34 тижні вагітності. В I триместрі ультразвукова діагностика здійснювалась із застосуванням двох стандартних методик: трансвагінальної ехографії та трансабдомінального сканування з наповненням сечовим міхуром. Окрім дослідження плідного яйця та екстраембріональних структур, проводилося визначення типу плацентазії. Для виконання трансвагінальної цервікометрії вагітну зі звільненим сечовим міхуром вкладали у літотомну позицію. Ультразвуковий датчик вводили в піхву, скеровуючи до переднього склепіння, при цьому намагалися не тиснути на шийку, щоб не спричинити її штучного видовження. Після отримання сагітального розрізу шийки використовували ехогенну слизову ендочервіксу для дослідження внутрішнього вічка. Для вимірювання лінійної довжини шийки бігунці розміщували на трикутній ехогенній ділянці зовнішнього вічка та V-подібній виїмці внутрішнього вічка. Кожне обстеження тривало близько 2–3 хв. Основними критеріями загрози переривання вагітності вважали вкорочення шийки матки до 2,0 см і більше, відкриття цервікального каналу на 0,9 см і вище, величина відношення довжини шийки матки до її діаметра на рівні внутрішнього зів'язу – 1,16 см.

Песарій виготовлений із біологічно інертного поліетилену. Розробником та виробником акушерських песаріїв є фірма «Симург», Білорусія. Випускаються вони трьох розмірів. Для нехірургічного серкляжу значно частіше застосовувались песарії другого розміру, що були встановлені 70 % вагітних. Механізм дії песарія полягає у зменшенні навантаження на шийку матки внаслідок перерозподілу внутрішньоматкового тиску плідного яйця, змиканні шийки матки стінками центрального отвору песарія, формуванні вкороченої і частково відкритої шийки та зменшення на неї тиску внаслідок фізіологічної сакралізації шийки матки й часткової передачі внутрішньоматкового тиску на передню стінку матки, збереження слизової пробки. Показаннями до введення акушерського розвантажувального песарія були: загроза невиношування вагітності у поєднанні з прогресуючими змінами шийки матки у пацієнток з багатоплідною вагітністю, у тому числі після застосування ДРТ, а також пацієнтки з багатопліддям, ко-

трі мали в анамнезі викидні на пізніх термінах, передчасні пологи, звичне невиношування вагітності. Враховувались також протипоказання до введення акушерського песарія: рецидивуючі кров'яністі виділення зі статевих шляхів у II–III триместрах вагітності, виражена ІЦН з пролабіюванням плідного міхура та порушенням його цілісності. При запальних захворюваннях піхви, шийки матки, зовнішніх статевих органів проводилась попередня санація інфекції з подальшим бактеріологічним контролем.

Песарій вводили вагітним у стаціонарі. При спостереженні за жінками після введення песарія проводилось регулярне бактеріологічне дослідження вагінальних мазків, трансвагінальна цервікометрія та контроль розташування песарія кожних 3–4 тижні. В плановому порядку акушерський песарій вилучався в 37 тижнів вагітності або з початком пологової діяльності. Після вилучення песарія проводилась санація статевих шляхів вагінальним гелем «Гінодек» («Юрія-фарм»), до складу якого входять декаметоксин та гіалуронова кислота, що має антибактеріальні та протизапальні властивості, у тому числі профілаксує післяпологові гнійно-септичні ускладнення.

Статистичну обробку отриманих даних проводили параметричними методами з використанням комп'ютерних статистичних програм [6]. Статистичні дані цитовані з дисертаційної роботи Ірини Миколаївни Нікітіної «Затримка розвитку плода у вагітних, зайнятих у виробництві суперфосфату (прогнозування, профілактика та лікування)», захищеної у 2010 році. В дисертаційній роботі дані оброблялися з застосуванням варіаційно-статистичного методу аналізу отриманих результатів за допомогою персонального комп'ютера IBM PC Intel Celeron™ 556 МГц та прикладної програми роботи з електронними таблицями Microsoft® Excel 97 у середовищі Windows Millenium. Статистичну обробку матеріалу проводили методами варіаційної та парної статистики, а також застосовували метод відмінності з використанням t-критерію Стьюдента. Отримані результати вважали достовірними, якщо коефіцієнт достовірності p, який знаходили по таблиці Стьюдента, був меншим 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Середній вік обстежуваних основної групи складав ( $26\pm 4,2$ ) року, вагітних контрольної групи – ( $26\pm 4,5$ ) року ( $p>0,05$ ). За паритетом половина жінок з I групи були першовагітними, решта жінок мали повторні вагітності, з них в 11 – попередні вагітності закінчилися нормальними пологами, у 9 – в анамнезі мали місце самовільні викидні та штучні аборти. У 5 (41,6 %) обстежуваних II групи дана вагітність була першою, решта 7 жінок мали повторні вагітності, причому у 6 (50 %) – в анамнезі були самовільні викидні та штучні аборти.

При ультразвуковому дослідженні у I триместрі нами визначався тип плацентазії у вагітних. Диференційний діагноз моно- і дихоріальної двійні в ранні терміни вагітності ґрунтувався на визначенні кількості плодових яєць, числа ембріонів у плодовому яйці, а також виявленні T- або Y-ознаки при ретельному дослідженні міжплодової перетинки. Товщина міжплодової перетинки, котра є одним з діагностичних критеріїв хоріальності, коливається від 0,8 до 1,1 мм при монохоріальній двійні та від 1,4 мм до 2,8 мм при дихоріальному типі плацентазії. У більш пізні терміни вагітності додатковими критеріями типу плацентазії служили стать плодів, число плацент, а також відмінності в їх дозріванні (рис. 1).



Рис. 1. Ультразвукові маркери хоріальності при багатоплідній вагітності.

При трансвагінальній цервікометрії виявлено, що темпи вкорочення шийки матки при багатоплідній вагітності значно перевищували такі при одноплідній. Так, у 22–24 тижні вагітності в нормі довжина шийки матки при багатоплідній вагітності складала (33,2±4,5) мм. При загрозі передчасних пологів довжина шийки матки складала (19±2,3) мм, при цьому зміни шийки матки проявлялися не тільки її вкороченням, але й V- або U-подібним розкриттям внутрішнього зів'язу і цервікального каналу. У пацієнток з двійнею довжина шийки матки <19 мм є критерієм ризику «ранніх» передчасних пологів. Цим вагітним проводилась вищезазначена профілактична терапія загрози передчасних пологів.

Але вже до 22–24 тижнів при багатоплідді зазначалися нижчі показники довжини шийки матки, ніж при одноплідній вагітності: (27,5±4,5) мм у пацієнток контрольної групи проти (32,2±4,9) мм у I та (28,7±3,7) мм у II групі (відмінності статистично не достовірні) порівняно з розмірами шийки матки при одноплідній вагітності, що характерні для даного гестаційного терміну ((36,8±5,2) мм). Тобто, як видно з таблиці 1, починаючи з цього терміну, темпи вкорочення шийки матки при вагітності двійнею значно перевищують у жінок контрольної групи, котрі отримали лише токолітичну терапію. Динаміка вкорочення шийки матки була значно повільнішою у пацієнток I групи, яким було встановлено розвантажувальний акушерський песарій.

Найбільш вираженою різниця в довжині шийки при багатоплідній і одноплідній вагітності відзначалася в III триместрі вагітності. Так, у вагітних I групи в 28–30 тижнів довжина шийки становила (30,25±4,1) мм, в 31–33 тижні – (27,2±4,0) мм, в 34–36 тижнів – (21,8±3,1) мм. До

терміну пологів довжина шийки матки у пацієнток з багатопліддям становила (20,7±3,9) мм проти (31,6±3,9) мм при одноплідній вагітності. Такі відмінності в довжині шийки матки при багатоплідній і одноплідній вагітності пояснюються різними темпами її вкорочення.

При виявленні патологічного біоценозу піхви проводилась санація вагінальним гелем «Гінодек» («Юрія-фарм»), що має антибактеріальні та протизапальні властивості, у тому числі профілакує післяпологові гнійно-септичні ускладнення. Видалення песарія на фоні санації не проводилось. При введенні акушерського песарія у жодної вагітної першої групи не відмічено ускладнень у жодному з випадків, навіть при тривалому використанні песарія протягом 20 тижнів, не відмічено випадків трофічних ускладнень піхви. У 6 (12,5 %) вагітних довелося проводити лікування кандидозу піхви до видалення песарія. Токолітична терапія згідно з наказом МОЗ України № 624 проводилась у 13 (32,5 %) жінок за наявності скарг на болі внизу живота як до, так і після введення песарія.

В I групі обстежуваних термінові пологи відбулися у 34 (85 %) випадках, у II групі – у 9 (75,0 %) випадках, у контрольній – 12 (66,6 %) випадках. Перебіг пологів ускладнився передчасним відходженням навколоплідних вод у 7 (17,5 %) пацієнток I групи, у 3 (25,0 %) жінок II групи та у 5 (27,7 %) вагітних контрольної групи, безводний проміжок не перевищував (8,4±1,5) год та (12,4±2,3) год відповідно (p<0,05). Середня тривалість пологів склала (10,4±2,3) год у I групі, (8,6±1,5) год – у II групі та (9,5±2,6) год – у контрольній групі. Крововтрата в пологах через природні пологові шляхи склала в середньому в жінок I групи (290±25) мл, (315±27) мл – у II групі та (320±37) мл – у контрольній групі. Патологічної крововтрати під час по-

Таблиця 1. Довжина шийки матки при ультразвуковому дослідженні (мм)

Термін вагітності	Контрольна група	II група обстежуваних	I група обстежуваних
До 15 тижнів	35,4±5,6	32,2±5,43	35,2±4,3
16–18 тижнів	34,3±4,3	31,02±5,12	34,0±3,9
19–21 тиждень	31,3±3,8	30,9±5,5	33,3±4,2
22–24 тижні	27,5±4,5	28,7±3,7	32,2±4,9
25–27 тижнів	26,7±3,6	30,2±3,5	31,2±4,5
28–30 тижнів	25,1±2,5	28,15±3,9	30,2±4,1
31–33 тижні	23,8±3,2	25,3±4,2	27,2±4,0
34–36 тижнів	21,4±3,1	21,6±4,4	23,8±3,1

логів через природні пологові шляхи в обстежуваних групах не було.

Розродження шляхом кесарського розтину було проведено у 7 (17,5 %) вагітних I групи, у 3 (25,0 %) пацієнток II групи та у 5 (27,7 %) вагітних контрольної групи. У I групі кесарський розтин проведено у плановому порядку, показанням було тазове передлежання першого плода з двійні. У II групі операція була проведена у плановому порядку у двох випадках, в третьому випадку проведена ургентна операція кесарського розтину з приводу передчасного відшарування плаценти у I періоді пологів. В контрольній групі планові операції були проведені у трьох випадках з приводу тазового передлежання першого плода, у двох наступних випадках був проведений ургентний кесарський розтин з приводу дистресу плода в пологах у терміні 35 та 36 тижнів вагітності.

В контрольній групі при проведенні консервативної токолітичної терапії 18 жінкам передчасні пологи мали місце у 6 (33,3 %) вагітних, перинатальні втрати склали 2,7 % (один новонароджений). У 12 вагітних II групи, котрим було проведено хірургічне лікування ІЦН, в одному випадку розвинувся хоріоамніоніт, у зв'язку з цим була призначена антибактеріальна терапія та знятий циркулярний шов, у цієї вагітної пологи відбулися у терміні 28 тижнів та мала місце перинатальна втрата одного новонародженого, що склало 4,1 %. В I групі перинатальних втрат не було.

Тривалість перебування в стаціонарі склала в середньому (12±1,2) дня в жінок I групи, (18±1,6) дня в II групі та (21±1,3) дня в обстежуваних контрольної групи (p<0,05).

При вивченні стану неонатальної адаптації новонароджених обстежуваних груп були отримані наступні результати. Середня вага новонароджених I групи склала (3245±280) г, у II групі – (2865±365) г, у контрольній групі – (2975±325) г (p>0,05). Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар, відповідно на 1-й та на 5-й хвилини, була: у новонароджених I групи – (7,5±1,4) та (8,4±1,3) бала,

у II групі – (7,3±1,6) та (8,2±1,1) бала, в контрольній групі – (7,2±1,6) та (8,6±1,2) бала (p1-p 2 >0,05).

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

1. Використання розвантажувального акушерського песарія є ефективним методом профілактики та лікування невиношування у вагітних з багатоплідною вагітністю, зниження частоти пізнього абортів та передчасних пологів, перинатальних втрат за рахунок сумарного впливу, що приводить до змикання та сакралізації шийки матки, перерозподілу тиску плідного яйця, кращого формування вкороченої та частково розкритої шийки матки.

2. Методика застосування розвантажувального акушерського песарія є патогенетично обґрунтованою у вагітних з багатопліддям і дозволяє пролонгувати вагітність до доношеного терміну у 85 % жінок досліджуваної групи, знизити медикаментозне навантаження на вагітну та плід.

3. Використання розвантажувального акушерського песарія має ряд переваг порівняно з хірургічним серкляжем, зокрема безболісність і простота введення, можливість застосування методу в амбулаторних умовах, економічна доцільність, зниження ризику інфікування і травматизму в пологах.

4. Розвантажувальний акушерський песарій не здійснює негативного впливу на перебіг пологів, зростання числа випадків оперативного розродження та стан здоров'я новонароджених.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ** полягають у поглибленні вивчення проблеми застосування розвантажувального акушерського песарія при монохоріальному типі плацентациї з метою профілактики невиношування. Отримані результати показали ефективність застосування розвантажувального акушерського песарія з метою профілактики і лікування невиношування у жінок з багатоплідною вагітністю, попередження розвитку можливих ускладнень під час вагітності, в пологах та перинатальних ускладнень.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баранов І. І. Перинатальні исходы при многоплодных родах / І. І. Баранов, З. З. Токова, А. А. Тадевосян // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 98–102.

2. Вдовиченко Ю. П. Багатоплідна вагітність : навч. посіб. Ч. II (для викладача) / ред.: Ю. П. Вдовиченко, Н. Г. Гойда, О. М. Юзько. – К., 2011. – 360 с.

3. Занько С. Н. Предупреждение преждевременных родов с помощью акушерского разгружающего песария / С. Н. Занько, А. Ю. Журавлев // Здоровоохранение. – 2009. – № 8. – С. 6–9.

4. Современные проблемы многоплодной беременности / В. И. Краснополский, С. В. Новикова, М. В. Капустина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 2. – С. 79–81.

5. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.

6. Михайлова В. В. Опыт использования акушерского разгружающего песария у женщин с высоким риском преждевременных родов / В. В. Михайлова, Н. К. Рубан,

С. В. Цемашко // Здоровье женщины. – 2008. – Т. 32, № 4. – С. 68–70.

7. Нікітіна І. М. Багатоплідна вагітність : навч. посіб. / І. М. Нікітіна, М. Л. Кузьоменська. – Суми : Університетська книга, 2014. – С. 55–57.

8. Особливості неонатальної адаптації новонароджених з двійні / І. М. Нікітіна, А. Б. Сухарев, А. В. Бойчук, С. А. Сміян // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – Суми : СумДУ, 2016. – С. 264–271.

9. Spontaneous and non-spontaneous twins: a comparison study of preterm labor, preterm premature rupture of membranes, gestational age at delivery, maternal age, and length of hospital stay / L. Almonte, M. Davis, C. Ward [et al.] // Twin Research and Human Genetics. – 2012. – Vol. 15, No. 2. – P. 170.

10. The risk of birth defects in dichorionic twins conceived by assisted reproductive technology / T. Kuwata, S. Matusubara, A. Ohkuchi [et al.] // Twin Res. – 2004. – Vol. 7. – P. 223–227.

11. Multicentre controlled trial of cerclage in women at moderate risk of preterm delivery / R. Renaud, P. Lazar, S. Guegun [et al.] // British Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2008. – № 91. – P. 731–735.

### REFERENCES

1. Baranov, I.I., Tokova, Z.Z., & Tadevosyan, A.A. (2012). Perynatalni yskhody pry mnohoplodnykh rodakh [Perynatal result of multiple pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and gynecology*, 1, 98–102 [in Russian].
2. Vdovychenko Yu.P. *Bahatoplidna vahitnist [Multiple pregnancy]*. Kyiv [in Ukrainian].
3. Zanko, S.N., & Zhuravlev, A.Yu. (2009). Preduprezhdenye prezhddevremennykh rodov s pomoshchyu akusherskogo razhruchayushchego pessaryya [Preventing of preterm birth with the help of obstetric off-load pessary]. *Zdravokhraneniye – Healthcare*, 8, 6–9 [in Russian].
4. Krasnopol'skiy, V.I., Novikova, S.V., Kapustina, M.V., Titchenko, L.I., Aksenov, A.N., & Zharova, A.A. (2009). Sovremennyye problemy mnohoplodnoy beremennosti [Modern problems of multiple pregnancy]. *Rossiyskiy vestnik akusheraginekologa – Russian Reporter of Obstetrician Gynaecologist*, 2, 79–81 [in Russian].
5. Lapach, S.N., Chubenko, A.V., & Babych, P.N. (2000). *Statysticheskie metody v mediko-biologicheskyykh issledovaniyakh s ispolzovaniyem Exel [Statistical methods in biomedical research using Exel]*. Kyiv: Morion [in Russian].
6. Mykhaylova, V.V., Ruban, N.K., & Tsemashko, S.V. (2008). Opyt ispolzovaniya akusherskogo razhruchayushchego pessariya u zhenshchyn s vysokym riskom prezhddevremennykh rodov [Experience in the use of obstetric pessary is unloading in women at high risk of preterm birth]. *Zdorovye zhenshchiny – Women's Health*, 32, 4, 68–70 [in Russian].
7. Nikitina, I.N., & Kuzomenska, M.L. (2014). *Bahatoplidna vahitnist [Multiple pregnancy]*. Sumy: Universytetska knyha [in Ukrainian].
8. Nikitina, I.N., Sukharev, A.B., Boychuk, A.V., & Smiyani, S.A. (2016). *Osoblyvosti neonatalnoyi adaptatsii novonarodzhenykh z dviyni [Features of adaptation of neonatal infants from twins]*. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzhen – Journal of Clinical and Experimental Medical Research*, 4, 2, 264–271 [in Ukrainian].
9. Almonte, L., Davis, M., Ward, C., Brown, D., & Craparo, F. (2012). Spontaneous and non-spontaneous twins: a comparison study of preterm labor, preterm premature rupture of membranes, gestational age at delivery, maternal age, and length of hospital stay. *Twin Research and Human Genetics*, 15, 2, 170.
10. Kuwata, T., Matusubara, S., & Ohkuchi, A. (2004). The risk of birth defects in dichorionic twins conceived by assisted reproductive technology. *Twin Res.*, 7, 223–227.
11. Renaud, R., Lazar, P., & Guegun, S. (2008). Multicentre controlled trial of cerclage in women at moderate risk of preterm delivery. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 91, 731–735.

Отримано 30.01.17

УДК 618.3:616053.1+616!053.31:616.12009.861  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.1.7462

© О. Г. Бойчук, О. Г. Бойчук-Товста, І. Т. Кишакевич, М. І. Римарчук  
Івано-Франківський національний медичний університет

## СТАН СУДИННОГО ГОМЕОСТАЗУ В ЖІНОК ІЗ НЕПЛІДДЯМ ПІСЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

**Мета дослідження** – встановити роль порушень судинної регуляції у виникненні перинатальних ускладнень у вагітних високого ризику.

**Матеріали та методи.** Обстежено 50 вагітних жінок після допоміжних репродуктивних технологій із непліддям гормонального генезу (основна група), 50 вагітних жінок після допоміжних репродуктивних технологій внаслідок трубно-перитонеального фактора непліддя (група порівняння) і 50 соматично здорових жінок із неіндукованою вагітністю (контрольна група) у терміні гестації 14–16 тижнів. Рівень гомоцистеїну визначено методом ферментативної циклічної реакції, за допомогою набору Diasyis (Німеччина) з використанням аналізатора Respons 920 (Німеччина) за методикою виробника. Вміст L-аргініну в крові визначено за допомогою фотометричного методу, в основу якого покладено реакцію L-нафтолу з гіпобромідним реактивом. Для кількісного визначення плацентарного фактора росту людини (PLGF) в зразках плазми крові використано імунохімічний метод з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Для визначення ролі порушень регуляції судинного гомеостазу у виникненні ускладнень вагітності в основній групі виділено 2 підгрупи: 1-ша – 9 жінок із суттєвими акушерськими й перинатальними порушеннями (викидні та завмерлі вагітності, преєклампсія тяжкого ступеня, декомпенсований дистрес плода), 2-га – 31 жінка без таких порушень. Встановлено, що вагітність після програм допоміжних репродуктивних технологій проходила з особливо тяжкими ускладненнями в тих жінок із непліддям гормонального генезу, в яких вже на початку вагітності формування і розвиток плаценти відбувались в умовах ендотеліальної дисфункції: негативної дії гомоцистеїну, порушень процесів ангиогенезу. Отже, ці фактори можуть бути ранніми прогностичними маркерами тяжких акушерських і перинатальних порушень при індукованій вагітності в жінок із непліддям різного генезу.

**Висновок.** В умовах гомеостатичного дисбалансу в даній категорії жінок порушення ендотелію та факторів судинної регуляції лежать в основі патогенезу репродуктивних, акушерських і перинатальних ускладнень, що є теоретичною передумовою для розробки патогенетично обґрунтованого комплексу профілактики й лікування, спрямованого на корекцію виявлених порушень.

**Ключові слова:** вагітність; допоміжні репродуктивні технології; печінка; акушерські ускладнення; ендотелій.

## СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО ГОМЕОСТАЗА У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

**Цель исследования** – установить роль нарушенной сосудистой регуляции в возникновении перинатальных осложнений у беременных высокого риска.

**Материалы и методы.** Обследовано 50 беременных женщин после вспомогательных репродуктивных технологий с бесплодием гормонального генеза (основная группа), 50 беременных женщин после вспомогательных репродуктивных технологий в результате трубно-перитонеального фактора бесплодия (группа сравнения) и 50 соматически здоровых женщин с неиндуцированной беременностью (контрольная группа) в сроке гестации 14–16 недель. Уровень гомоцистеина определено методом ферментативной циклической реакции, с помощью набора Diasyis (Германия) с использованием анализатора Respons 920 (Германия) по методике производителя. Содержание L-аргинина в крови определено с помощью фотометрического метода, в основу которого положено реакцию L-нафтола с гипобромидным реактивом. Для количественного определения плацентарного фактора роста человека (PLGF) в образцах плазмы крови использовано иммунохимический метод с электрохемилуминесцентной детекцией (ECLIA).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Для определения роли нарушений регуляции сосудистого гомеостаза в возникновении осложнений беременности в основной группе выделено 2 подгруппы: 1-я – 9 женщин с существенными акушерскими и перинатальными нарушениями (выкидыши и замершие беременности, преэклампсия тяжелой степени, декомпенсированный дистресс плода), 2-я – 31 женщина без таких нарушений. Установлено, что беременность после программ вспомогательных репродуктивных технологий проходила с особо тяжелыми осложнениями у тех женщин с бесплодием гормонального генеза, в которых уже в начале беременности формирование и развитие плаценты происходили в условиях эндотеліальной дисфункции: негативного воздействия гомоцистеина, нарушений процессов ангиогенеза. И так, эти факторы могут быть ранними прогностическими маркерами тяжелых акушерских и перинатальных нарушений при индуцированной беременности у женщин с бесплодием различного генеза.

**Вывод.** В условиях гомеостатического дисбаланса в данной категории женщин нарушение эндотеліа и факторов сосудистой регуляции лежат в основе патогенеза репродуктивных, акушерских и перинатальных осложнений, является теоретической предпосылкой для разработки патогенетически обоснованного комплекса профилактики и лечения, направленного на коррекцию выявленных нарушений.

**Ключевые слова:** беременность; вспомогательные репродуктивные технологии; печень; акушерские осложнения; эндотелій.

## STATE OF VASCULAR HOMEOSTASIS IN WOMEN WITH INFERTILITY AFTER USING ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

**The aim of the study** – to establish the role of vascular disorders of regulation in the event of perinatal complications in pregnant women at high risk.

**Materials and Methods.** The study involved 50 pregnant women after assisted reproductive technologies with infertility hormonal origin (study group), 50 pregnant women after assisted reproductive technology because of tubal-peritoneal factor infertility (group) and 50 somatically healthy women with non-simulate pregnancy (control group) in the period of gestation 14–16 weeks. The level of homocysteine was determined by enzyme cyclic reaction, using a set Diasyis (Germany) using the analyzer Respons 920 (Germany) of manufacturer. Content L-arginine levels determined using photometric method, which is based on the reaction of L- with hipobromidnym naphthol reagent. For the quantitative determination of human placental growth factor (PLGF) in samples of blood plasma we used immunochemical method with electrochemiluminescent detection (ECLIA).

**Results and Discussion.** To determine the role of violations of the regulation of vascular homeostasis in the event of pregnancy complications in the study group 2 groups were allocated: group 1 – 9 women with essential obstetric and perinatal disorders (miscarriages and died of pregnancy, preeclampsia severe, decompensated fetal distress), group 2 – 31 women without such disorders. It was established that pregnancy after assisted reproductive technology programs held from particularly severe complications in women with infertility of hormonal origin, where early pregnancy placenta formation and development took place in conditions of endothelial dysfunction, negative impact homocysteine, disorders of angiogenesis processes. Consequently, these factors may be early prognostic markers of severe obstetric and perinatal disorders in pregnancy induced infertility in women of various origins.

**Conclusions.** In terms of homeostatic imbalance in this category of women abuse endothelium and vascular regulation factors underlying the pathogenesis of reproductive, obstetric and perinatal complications, which is the theoretical precondition for the development of complex pathogenesis reasonable prevention and treatment aimed at correcting violations.

**Key words:** pregnancy; assisted reproductive technologies; liver; obstetric complications; endothelium.

**ВСТУП.** Значущість проблеми перинатальних наслідків лікування безпліддя зростає, що обумовлено, з одного боку, незмінно високою часткою безплідних пар у популяції, а з іншого – все більшим поширенням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [1]. За різними даними, вагітність, яка настала в результаті застосування ДРТ, відноситься до категорії високого ризику і відрізняється підвищеною частотою мимовільного переривання та акушерських ускладнень [9]. Як відомо, ендотеліальна дисфункція є універсальним патогенетичним механізмом більшості захворювань, ендотелій не тільки регулює судинний тонус, але й бере участь у процесах атерогенезу, тромбоутворення, захисту цілісності судинної стінки. Крім того, ендотелій виробляє велику кількість біологічно активних речовин, які впливають на тонус та ангиогенез судин, регулюють гемостаз, адгезію і агрегацію тромбоцитів, імунну та протизапальну відповідь [5]. Процеси ангиогенезу в печінці тісно пов'язані з функціональною спроможністю ендотелію. Ендотеліальна дисфункція відіграє важливу роль і при розладах репродуктивної сфери, зокрема безплідді, звичному невиношуванні вагітності [2, 5]. Деякі автори навіть вважають її основою патогенезу таких станів. Серед численних факторів ендотеліального походження визнаним маркером ендотеліальної дисфункції є NO. Оксид азоту утворюється з L-аргініну під дією ферменту NO синтази (NOS). Саме системі L-аргінін – NO сучасне акушерство відводить провідну вазорегуляторну роль у період гестації [3, 11]. Особливе значення для розвитку судинної мережі плаценти та її нормального функціонування мають судинні фактори, що стимулюють проліферацію ендотеліальних клітин і підвищують їх життєздатність, до яких відноситься ендотеліальний фактор росту (VEGF), плацентарний фактор росту (PIGF) і фактор росту фібробластів (bFGF) [9]. Важливим фактором репродуктивних та акушерських порушень є гіпергомоцистеїнемія, яка призводить до пошкодження та активації ендотеліальних клітин, що значно підвищує ризик розвитку тромбозів. З іншого боку, гіпергомоцистеїнемія може супроводжуватися розвитком вторинних аутоімунних реакцій і сьогодні розглядається як одна з причин АФС. Гомоцистеїн індукуює апоптоз клітин трофобласта і значно знижує вироблення хоріонічного гонадотропіну, що

може бути причиною розвитку акушерських ускладнень, пов'язаних із порушенням імплантації [2].

З урахуванням сучасних уявлень про ендотеліальну дисфункцію як універсальний пусковий механізм репродуктивних порушень, ролі судинних змін у порушенні процесів плацентарної дисфункції, а також виявленої нами в жінок із безпліддям до ендотеліальної дисфункції [12], нами проведено дослідження в таких жінок рівня донатора NO – L-аргініну, фактора пошкоджуючого ендотелій – гомоцистеїну та фактора ангиогенезу – PIGF.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – встановити роль порушень судинної регуляції у виникненні перинатальних ускладнень у вагітних високого ризику.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Для оцінки стану судинної регуляції у вагітних жінок високого ризику, залежно від розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, проведено дослідження відповідних показників: у 50 вагітних жінок після ДРТ із непліддям гормонального генезу (основна група), у 50 вагітних жінок після ДРТ, у яких домінував трубно-перитонеальний фактор непліддя (група порівняння), у 50 соматично здорових жінок із неіндукованою вагітністю (контрольна група) в терміні вагітності 14–16 тижнів. Вміст L-аргініну в крові визначено за допомогою фотометричного методу, в основу якого покладено реакцію L-нафтолу з гіпобромідним реактивом. Рівень гомоцистеїну визначено методом ферментативної циклічної реакції, за допомогою набору Diasyis (Німеччина) з використанням аналізатора Respons 920 (Німеччина) за методикою виробника. Для кількісного визначення плацентарного фактора росту людини (PLGF) в зразках плазми крові використано імунохімічний метод з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** За отриманими даними (табл. 1), у жінок основної групи спостерігалися суттєві зміни досліджуваних показників. Так, відмічалася достовірне щодо жінок контрольної групи зниження L-аргініну до (44,2±1,1) проти (52,6±1,4) ммоль/л ( $p<0,05$ ) та підвищення гомоцистеїну.

При цьому виявлявся суттєво знижений рівень PIGF крові ((91,4±8,6) проти (132,4±11,5) пг/мл у жінок контрольної групи,  $p<0,05$ ), що засвідчило порушення процесів ангиогенезу, яке, в свою чергу, негативно впливало на

Таблиця 1. Показники регуляції судинного гемостазу у вагітних високого ризику після допоміжних репродуктивних технологій

Показник	Група вагітних жінок		
	основна	порівняння	контрольна
L-аргінін, ммоль/л	(44,2±1,1) *	47,3±1,3	52,6±1,4
Гомоцистеїн, мкмоль/л	(6,9±0,30) *	6,2±0,36	5,8±0,33
PIGF крові, пг/мл	(91,4±8,6) *	118,8±9,5	132,4±11,5

Примітка. \* – різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

розвиток і функціонування плаценти та обумовлювало виникнення ускладнень вагітності й порушення стану плода.

Для визначення ролі порушень регуляції судинного гомеостазу у виникненні ускладнень вагітності в основній групі виділено 2 підгрупи: 1-ша – 19 жінок із суттєвими акушерськими й перинатальними порушеннями (викидні та завмерлі вагітності, прееклампсія тяжкого ступеня, декомпенсований дистрес плода), 2-га – 31 жінка без таких порушень. Дослідженнями встановлено (табл. 2), що вагітність після програм ДРТ проходила з особливо важкими ускладненнями в тих, в яких вже на початку ва-

гітності формування і розвиток плаценти відбувались в умовах ендотеліальної дисфункції (зниження L-аргініну до (39,8±2,0) проти (45,8±1,6) ммоль/л у жінок без суттєвих порушень гестаційного процесу,  $p < 0,05$ ), негативної дії гомоцистеїну (підвищення до (7,4±0,44) проти (6,4±0,36) мкмоль/л,  $p < 0,05$ ), порушень процесів ангиогенезу (зниження PIGF крові (70,5±11,9) проти (103,7±9,8) пг/мл,  $p < 0,05$ ). Отже, ці фактори можуть бути ранніми прогностичними маркерами тяжких акушерських і перинатальних порушень при індукованій вагітності в жінок із непліддям різного генезу.

Таблиця 2. Показники регуляції судинного гемостазу у вагітних після допоміжних репродуктивних технологій із непліддям залежно від виникнення перинатальних порушень

Показник	Група вагітних жінок	
	1-га група	2-га група
L-аргінін, ммоль/л	(39,8±2,0) *	(70,5±11,9) *
Гомоцистеїн, мкмоль/л	(7,4±0,44) *	(70,5±11,9) *
PIGF крові, пг/мл	(70,5±11,9) *	103,7±9,8

Примітка. \* – різниця достовірна щодо показника в жінок 2-ї групи ( $p < 0,05$ ).

**ВИСНОВКИ.** Вагітність після програм ДРТ проходить з особливо важкими ускладненнями в тих жінок, в яких вже на початку гестації формування й розвиток плаценти відбуваються в умовах ендотеліальної дисфункції. Тобто ці фактори можуть бути ранніми прогностичними маркерами тяжких акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із непліддям.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** В умовах гомеостатичного дисбалансу в даній категорії вагітних порушення ендотелію та факторів судинної регуляції лежать в основі патогенезу репродуктивних, акушерських і перинатальних ускладнень, що є передумовою для розробки патогенетично спрямованого комплексу профілактики та лікування таких ускладнень, спрямованого на корекцію виявлених порушень.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Комиссарова Ю. В. Трубно-перитонеальное бесплодие: клиническое значение определения сосудисто-эндотелиального фактора роста в прогнозировании синдрома гиперстимуляции яичников / Ю. В. Комиссарова, Л. Н. Кузьмичев // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 4. – С. 50–54.
- Ермолов С. Ю. Дисфункция эндотелия печеночных гемокапилляров: оценка и коррекция гемодинамики в терапии хронических заболеваний печени / С. Ю. Ермолов, В. Г. Радченко, А. В. Шатров. – СПб., 2000. – 117 с.
- Матякубова С. А. Коррекция дисфункции эндотелия у женщин группы риска развития гестационной гипертензии / С. А. Матякубова // Архив внутренней медицины. – 2015. – № 3. – С. 26–29.
- Мурашко Л. Е. Содержание гомоцистеина, фолатов и витамина В<sub>12</sub> в крови беременных с преэклампсией /

Л. Е. Мурашко, Л. З. Файзуллин, Ф. С. Бадоева // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4. – С. 22–25.

5. Оценка состояния сосудистого эндотелия при различных акушерских патологиях / М. Пальцев, Л. Волкова, Е. Пальцева, О. Аляутдина // Врач. – 2011. – № 5. – С. 86–87.

6. Петрищев Н. Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н. Н. Петрищев. – СПб. : ИИЦ ВМА, 2007. – 296 с.

7. Подольський В. В. Застосування сучасних допоміжних репродуктивних технологій та їх значення для вирішення питань репродуктивного здоров'я / В. В. Подольський, Н. І. Раковська, В. М. Бадюк // Здоровье женщины. – 2009. – № 40 (4). – С. 175–179.

8. Романенко Т. Г. Профилактика преэклампсии у беременных с патологией печени / Т. Г. Романенко,

Г. Н. Жалоба, О. В. Морозова // Здоровье женщины. – 2009. – № 3. – С. 74–76.

9. Рудакова Е. Б. Вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы потерь беременности / Е. Б. Рудакова, И. В. Бесман // Лечащий врач. – 2010. – № 3. – С. 46–48.

10. Decreased expressions of vascular endothelial growth factor and visfatin in the placental bed of pregnancies complicated by preeclampsia / S. C. Kim, J. K. Joo, D. S. Suh [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2012. – № 4 (38). – P. 665–673.

### REFERENCES

1. Komissarova, Yu.V., & Kuzmichev, L.N. (2010). Trubno-peritonealnoe besplodie: klinicheskoe znachenie opredeleniya sosudisto-endotelialnogo faktora rosta v prognozirovanii sindroma giperstimulatsii yaichnikov [Tuboperitoneal infertility: clinical value of determination of vascular endothelial growth factor in the prediction of ovarian hyperstimulation syndrome]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 4, 50-54 [in Russian].

2. Ermolov, S.Yu., Radchenko, V.G., & Shatrov, A.V. (2000). *Dysfunktsiya endoteliiya pechenochnykh gemokapillarov: otsenka i korektsiya gemodynamiki v terapii khronicheskikh zabollevaniy pecheni* [Endothelial dysfunction of liver hemocapillars: evaluation and correction of hemodynamics in the treatment of chronic liver diseases]. Sankt-Peterburg [in Russian].

3. Matyakubova, S.A. (2015). Korrektsiya dysfunktsiy endoteliiya u zhenshchin gruppy riska razvitiya gestatsyonnoi gipertenzii [Correction of endothelial dysfunction in women at risk for gestational hypertension]. *Arkhiv vnutrennei meditsiny – Archive of Internal Medicine*, 3, 26-29 [in Russian].

4. Murashko, L.E., Faizullin, L.Z., & Badoeva, F.S. (2012). Soderzhanie gomotsysteina, frolatov i vitamina B12 v krovi beremennykh s preeklampsiey [Homocysteine, folate and vitamin B12 in the blood of pregnant women with pre-eclampsia]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 4, 22-25 [in Russian].

5. Paltsev, M., Volkova L., Paltseva, E., & Alyautdina O. (2011). Otsenka sostoyaniya sosudistogo endoteliiya pri razlichnykh akusherskikh patologiyakh [Assessment of the vascular endothelium at various obstetric pathologies]. *Vrach – Doctor*, 5, 86-87 [in Russian].

11. Endothelial dysfunction after pregnancy induced hypertension / A. C. Henriques, F. H. Carvalho, H. N. Feitosa [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2014. – № 3 (124). – P. 230–234.

12. Hon W. M. Nitric oxide in liver diseases / W. M. Hon, W. H. Lee, H. E. Khoo // *Annals of the New York Academy of sciences.* – 2002. – Vol. 962. – P. 278–295.

13. Panther E. Liver diseases in pregnancy / E. Panther, H. E. Blum // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2008. – № 133 (44). – P. 2283–2287.

6. Petrishchev, N.N. (2003). *Dysfunktsiya endoteliiya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya* [Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms and pharmacological correction]. Sankt-Peterburg [in Russian].

7. Podolskyi, V.V., Rakovska, N.I., & Badiuk V.M. (2009). Zastosuvannia suchasnykh dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii ta yikh znachennia dlia vyrishennia pytan reproduktyvnoho zdorovya [Modern assisted reproductive technology and their importance to the issues of reproductive health]. *Zdorovye zhenshchiny – Health of a Woman*, 40 (4), 175-179 [in Ukrainian].

8. Romanenko, T.G., Zhaloba, G.N., & Morozova, O.V. (2009). Profilaktika preeklampsii u beremennykh s patologiyey pecheni [Prevention of preeclampsia in pregnant women with liver disease]. *Zdorovye zhenshchiny – Health of a Woman*, 3, 74-76 [in Russian].

9. Rudakova, E.B., & Besman, I.V. (2010). Vspomogatelnie reproduktyvnye tekhnologii. Problemy poter beremennosti [Assisted reproductive technologies. Problems of pregnancy loss]. *Lechashchii vrach – Doctor in Charge*, 3, 46-48 [in Russian].

10. Kim, S.C., Joo, J.K., & Suh, D.S. (2012). Decreased expressions of vascular endothelial growth factor and visfatin in the placental bed of pregnancies complicated by preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 4 (38), 665-673.

11. Henriques, A.C., Carvalho, F.H., & Feitosa, H.N. (2014). Endothelial dysfunction after pregnancy-induced hypertension. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 3 (124), 230-234.

12. Hon, W. M., Lee, W. H., & Khoo, H. E. (2002). Nitric oxide in liver diseases. *Annals of the New York Academy of sciences*, 962, 278-295.

13. Panther, E., & Blum, H.E. (2008). Liver diseases in pregnancy. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 44 (133), 2283-2287.

Отримано 01.02.17



©Н. П. Бондаренко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

**ПАРВОВІРУС В19 – КЛІНІЧНА СИМПТОМАТИКА ТА НАСЛІДКИ ІНФЕКЦІЇ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ**

**Мета дослідження** – вивчити особливості клінічної картини та репродуктивних втрат у вагітних жінок, інфікованих парвовірусною інфекцією.

**Матеріали та методи.** Із загальної кількості обстежених вагітних жінок на TORCH-інфекцію, за період 2011–2016 років, була сформована основна група: 58 (20,13 %) вагітних жінок, у яких була доведена парвовірусна інфекція наявністю імуноглобулінів класу М та імуноблотів IgM й IgG до парвовірусу В19. Контрольну групу склали 40 вагітних із неускладненим перебігом вагітності та відсутністю антитіл класу М до парвовірусу В19 й імуноблотів IgG до парвовірусних білків VP1, NS1, VPL.

**Результати дослідження та їх обговорення.** 26 (44,8 %) вагітних жінок, у яких було діагностовано парвовірусну інфекцію, не мали симптоматики інфекційного захворювання під час вагітності. Інші вагітні жінки відмітили ряд симптомів. Клінічна картина парвовірусної інфекції у прояві міалгії, загальної втоми, субфебрильної температури, головного болю спостерігалась у 12 (20,6 %) вагітних жінок. Висипку еритематозного характеру на верхніх кінцівках та обличчі відмітили 9 (15,5 %) інфікованих жінок. У 6 (10,3 %) вагітних жінок були прояви суглобового болю. 5 (8,6 %) вагітних жінок мали збільшені пахвові та підщелепні лімфатичні вузли. Відмічено, що найбільші репродуктивні втрати відбуваються при інфікуванні матері у I та II триместрах вагітності (55,1 %). Неімунна водянка плода мала місце у 8,57 % випадків.

**Висновки.** У половині випадків (44,8 %) інфікування парвовірусом В19 під час вагітності має безсимптомний перебіг. Аналіз репродуктивних втрат при інфікуванні матері парвовірусом В19 показав, що вагітність, яка не розвивається, неімунна водянка плода, антенатальна загибель плода достовірно пов'язані з парвовірусом В19.

**Ключові слова:** парвовірус В19; вагітність; парвовірусна інфекція.

**ПАРВОВИРУС В19 – КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА И ПОСЛЕДСТВИЯ ИНФЕКЦИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

**Цель исследования** – изучить особенности клинической картины и репродуктивных потерь у беременных женщин, инфицированных парвовирусной инфекцией.

**Материалы и методы.** Из общего числа обследованных беременных женщин на TORCH-инфекцию, за период 2011–2016 годов, была сформирована основная группа: 58 (20,13 %) беременных женщин, у которых диагностирована парвовирусная инфекция, что было подтверждено наличием иммуноглобулинов класса М и иммуноблотов IgM и IgG к парвовирусу В19. Контрольную группу составили 40 беременных женщин с неосложненным течением беременности и отсутствием антител класса М к парвовирусу В19 и иммуноблотов IgG к парвовирусным белкам VP1, NS1, VPL.

**Результаты исследования и их обсуждение.** 26 (44,8 %) беременных женщин, у которых была диагностирована парвовирусная инфекция, не отмечали симптоматики инфекционного заболевания во время беременности. Остальные беременные женщины отмечали ряд симптомов. Клиническая картина парвовирусной инфекции у 12 (20,6 %) беременных женщин проявлялась миалгией, общей слабостью, субфебрильной температурой, головной болью. Сыпь эритематозного характера на верхних конечностях и лице отмечали 9 (15,5 %) инфицированных женщин. У 6 (10,3 %) беременных женщин были проявления суставных болей. 5 (8,6 %) беременных женщин отмечали увеличение подмышечных и подчелюстных лимфатических узлов. Отмечено, что репродуктивные потери в основном происходят при инфицировании матери в I и II триместрах беременности (55,1 %). Неиммунная водянка плода развивается в 8,57 % случаев.

**Выводы.** В половине (44,8 %) случаев инфицирование парвовирусом В19 во время беременности протекает бессимптомно. Анализ репродуктивных потерь при инфицировании матери парвовирусом В19 показал, что замершая беременность, неиммунная водянка плода, антенатальная гибель плода достоверно связаны с парвовирусом В19.

**Ключевые слова:** парвовирус В19; беременность; парвовирусная инфекция.

**PARVOVIRUS B19 – CLINICAL SYMPTOMATOLOGY AND COMPLICATIONS DURING PREGNANCY**

**The aim of the study** – to learn the features of the clinical picture and reproductive losses in pregnant women infected with parvovirus infection.

**Materials and Methods.** From the total survey of TORCH infection among pregnant women during 2011–2016, a core group of 58 (20.13 %) pregnant women was formed with diagnosed parvovirus infection confirmed by immunoglobulin M and immunoblot IgM and IgG to parvovirus infection B19. The control group included 40 pregnant women with uncomplicated pregnancy and deficit of M antibodies to parvovirus B19 and IgG immunoblots to parvovirus proteins VP1, NS1, VPL.

**Results and Discussion.** 26 (44.8 %) of pregnant women who had been diagnosed with parvovirus infection didn't report symptoms of infectious disease during pregnancy. The remaining pregnant women noted a number of symptoms. Clinical performance of parvovirus infection in the form of myalgia, general fatigue, subfebrile temperature, headache was observed in 12 (20.6 %) pregnant women. Erythematous rash was observed in 9 (15.5 %) infected women. 6 (10.3 %) pregnant women had symptoms of arthropathy and arthritis. 5 (8.6 %) of pregnant women had lymphadenitis. It is noted that infected in the first and second trimesters received the greatest reproductive losses (55.1 %). Non-immune hydrops fetus occurred in 8.57 % of cases.

**Conclusions.** In a half of cases (44.8 %) parvovirus infection during pregnancy was asymptomatic. The analysis of reproductive loss in case of the mother infected with parvovirus B19 showed that the frozen, pregnancy, nonimmune fetal edema, antenatal fetal death are reliably associated with parvovirus B19.

**Key words:** parvovirus B19; pregnancy; parvovirus infection; symptoms.

**ВСТУП.** Проблема внутрішньоутробного інфікування плода є одним із актуальних аспектів перинатології. Велику частку серед діагностованих патологій викликає вірусна інфекція. Вагітні жінки з можливим зараженням вірусними інфекціями створюють велику проблему для акушерів та неонатологів. І хоча деякі віруси не наносять великої біди під час вагітності, частина з них є причиною тяжких наслідків для вагітності і можуть стати причиною загибелі плода, що не має пояснень. Серед вірусних збудників, які є найбільш поширеним патогеном, причетним до загибелі плода, є парвовірус В19 [2–4, 9]. Вивчення впливу парвовірусної інфекції на вагітних жінок є переконливим прикладом досягнень сучасної медицини та молекулярної біології у встановленні «нових» хвороб людини.

Парвовірусна інфекція – це поширене доброякісне самолімітуюче захворювання у дітей та дорослих, відоме як інфекційна еритема або «п'ята хвороба». Проявами, пов'язаними з парвовірусом В19, є грипозний синдром, артралгії, артрити, лейкопенія, тромбоцитопенія, апластична анемія, васкуліт [1, 6, 8]. Під час вагітності парвовірус В19 може спричинити появу різноманітних ознак пошкодження плода. Несприятливі для розвитку плода наслідки можуть включати аплазію еритроцитів крові із-за супресії кісткового мозку, анемію, міокардит, неімунну водянку та загибель плода [2, 6, 9].

За даними літератури, парвовірусна інфекція уражає 1–5 % жінок з нормальним перебігом вагітності. Третина вагітних є сприйнятливими до інфекції. Поширеність інфекції є вищою під час епідемії – в межах від 3 до 20 %, при рівні сероконверсії 3–34 %. Шлях передачі парвовірусу В19 – повітряно-крапельний [7, 10].

Клінічна картина парвовірусної інфекції може бути різноманітною. Треба відмітити, що характер клінічних проявів парвовірусної інфекції у дітей відрізняється від дорослого. Цікавим є вплив парвовірусної інфекції на вагітних, який має великий діапазон клінічних аспектів та потребує детального вивчення. Зазвичай, загибель плода та розвиток неімунної водянки дозволяють запідозрити інфікування парвовірусом В19 [2]. Клінічна діагностика внутрішньоутробної парвовірусної інфекції викликає труднощі, оскільки наслідки інфікування парвовірусом В19 у плода розвиваються значно пізніше, ніж первинне інфікування у матері (з різницею від 3–12 тижнів) [3–5, 9]. В багатьох випадках вагітні, та й лікарі, не пов'язують перенесену симптоматику вірусної інфекції під час вагітності з ускладненнями у плода. Тому актуальним завданням роботи є вивчення клінічних проявів парвовірусної інфекції у вагітних з метою удосконалення діагностики парвовірусної інфекції під час вагітності та прогнозування наслідків інфекції для плода.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – вивчити особливості клінічної картини та репродуктивних втрат у вагітних, інфікованих парвовірусною інфекцією.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Із загальної кількості обстежених вагітних жінок на TORCH-інфекцію, за період 2011–2016 років, була сформована основна група: 58 вагітних (20,13 %), у яких була доведена парвовірусна інфекція наявністю імуноглобулінів класу М та імуноблотів IgM й IgG до парвовірусу В19.

Діагностику гострої парвовірусної інфекції у вагітних жінок проводили шляхом імуноферментного аналізу на наявність IgM до парвовірусу В19 у сироватці крові тест-системи виробництва Німеччини DRG. В разі підозри на перенесену парвовірусну інфекцію під час вагітності використовували метод імуноблот тест-систем виробництва Німеччини EUROIMMUN для виявлення імуноблотів IgM й IgG (IgG до вірусних капсидів VP1, VPL, NS1) до парвовірусу В19.

Обов'язкове обстеження на парвовірусну інфекцію проводили жінкам з такими ускладненнями вагітності, як: мимовільний викидень, вагітність, що не розвивається, антенатальна загибель плода, передчасні пологи, затримка розвитку плода, дистрес плода, неімунна водянка плода, вроджені вади розвитку плода, фетальна анемія. Вагітні жінки, які хворіли на інфекційні захворювання протягом вагітності та мали підозру на внутрішньоутробне інфікування плода на УЗД (багатоводдя, набряк плаценти, гіперехогенний кишечник, неімунна водянка плода, затримка розвитку плода, плацентарна дисфункція), вказували в анкетах на клінічні прояви перенесених захворювань, у тому числі характерні для парвовірусної інфекції (шкірна висипка, артралгії, грипозний синдром, лімфоаденопатія). В анкетах жінки повинні були вказати, чи мали вони контакт під час вагітності з дітьми, які мали еритематозну висипку. Віковий діапазон обстежених вагітних жінок склав 27–42 роки.

Контрольну групу склали 40 вагітних з неускладненим перебігом вагітності та відсутністю антитіл класу М до парвовірусу В19.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** У 26 (44,8 %) вагітних жінок з основної групи парвовірусна інфекція мала безсимптомний перебіг. 46 (79,3 %) вагітних жінок основної групи мали контакти з хворими дітьми вдома чи на роботі.

Пацієнтки, у котрих відмічали несприятливі для плода наслідки, мали тенденцію до прояву симптомів, включаючи підвищення температури, артралгії та висипання. Ці клінічні дані можуть бути використані при складанні клінічних рекомендацій по діагностиці парвовірусної інфекції під час вагітності.

Клінічна картина парвовірусної інфекції мала прояви у вигляді міалгії, загальної втоми, субфебрильної температури, головного болю у 12 (20,6 %) вагітних. Висипку еритематозного характеру на верхніх кінцівках та обличчі відмічали 9 (15,5 %) жінок. 6 (10,3 %) вагітних жінок скаржились на суглобний біль. 5 (8,6 %) вагітних мали збільшені пахові та підщелепні лімфатичні вузли (табл. 1). Лабораторні показники формули крові не мали специфічних відхилень. У третини вагітних жінок спостерігалась анемія легкого ступеня. Відмічено, що найбільші репродуктивні втрати були в інфікованих в I та II триместрах вагітності (55,1 %). Неімунна водянка плода мала місце у 8,47 % випадків (табл. 2). Фетальна анемія виявлялась у всіх інфікованих дітей, народжених у III триместрі. Більше 90 % ускладнень під час внутрішньоутробного розвитку (водянка та загибель плода) виникали протягом 5 ( $\pm$ 2) тижнів після гострої парвовірусної інфекції під час вагітності.

**ВИСНОВКИ.** Парвовірусна інфекція у вагітних жінок майже у половині випадків (44,8 %) має безсимптомний

Таблиця 1. Характеристика репродуктивних втрат у пацієнок, що були інфіковані парвовірусом В19 під час вагітності

Характер репродуктивних втрат	Основна група (n=58)						Контрольна група (n=40)	
	I триместр		II триместр		III триместр		абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%		
Вагітність, що не розвивається	13	22,4	4	6,9	–	–	2	5,0*
Мимовільний викидень	9	15,5	6	10,3	–	–	3	7,5*
Аntenатальна загибель плода	–	–	3	5,17	5	8,6	–	–
Мертвородження, рання неонатальна смертність	–	–	1	1,7	2	3,4	–	–

Примітка. £: \* – p<0,05.

Таблиця 2. Характер внутрішньоутробних порушень плода у пацієнок, інфікованих парвовірусною В19 інфекцією в гострій фазі

Характер порушень	Основна група (n=58)						Контрольна група (n=40)	
	I триместр		II триместр		III триместр		абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%		
Вроджені вади розвитку плода	–	–	–	–	2	3,4	–	–
Затримка розвитку плода	–	–	1	1,7	4	6,8	1	1,7*
Дистрес плода	–	–	1	1,7	3	5,17	1	1,7*
Неімунна водянка плода	–	–	3	5,17	2	3,2	–	–

Примітка. £: \* – p<0,05.

перебіг, а також не має специфічної клінічної картини. Відсутність типової клінічної картини інфікування парвовірусом В19 значно ускладнює діагностику даної інфекції, тому може бути випадково діагностований шляхом скринінгу антитіл у жінок високої групи ризику з підозрою на внутрішньоутробну інфекцію. Аналіз репродуктивних втрат та ускладнень вагітності показав, що самовільний викидень, вагітність, яка не розвивається, антенатальна загибель плода, неімунна водянка плода, фетальна анемія достовірно пов'язані з парвовірусом В19. Ризик несприятливих для плода наслідків зростає, якщо інфікування матері парвовірусом В19 відбувається протягом перших двох триместрів вагітності, але також є актуальним у III триместрі вагітності.

З метою ранньої діагностики гострої парвовірусної інфекції під час вагітності рекомендовано усіх вагітних

жінок, які мали контакт з інфекційною еритемою у хворих дітей, обов'язково обстежувати на парвовірусну інфекцію. У разі підозри на гостру парвовірусну інфекцію використовувати ІФА-діагностику на наявність імуноглобулінів класу М до парвовірусу В19. Якщо є підозра на перенесену парвовірусну інфекцію під час вагітності, рекомендується обстеження шляхом застосування методу імуноблот з метою виявлення імуноблотів IgG до білків парвовірусу В19.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Перспективним завданням роботи є поглиблене вивчення впливу парвовірусної інфекції на вагітність і розробки алгоритму обстеження та лікування вагітних жінок групи ризику щодо внутрішньоутробного інфікування з метою попередження перинатальних ускладнень.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Клинико-лабораторная характеристика В19-парвовирусной инфекции / В. А. Матвеев, Н. В. Процаева, Е. О. Самойлович, М. А. Ермолович // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 3. – С. 33–37.
2. Brown T. Intrauterine parvovirus infection associated with hydropsfetalis / T. Brown, A. Anand, L. D. Ritchie [et al.] // Lancet. – 1984. – Vol. 2. – P. 1033–1034.
3. Parvovirus B19 infection in pregnancy / E. P. De Jong, T. R. de Haan, A. C. Kroes [et al.] // J. Clin. Virol. – 2006. Vol. 36(1). – P. 1–7.
4. Ergaz Z. Parvovirus B19 in pregnancy / Z. Ergaz, A. Ornoy // Reprod. Toxicol. – 2006. – Vol. 21(4). – P. 421–435.
5. Goff M. Parvovirus B19 in pregnancy / M. Goff // J. Midwifery Women's Health. – 2005. – Vol. 50 (6). – P. 536–538.
6. Seve P. Systemic manifestations of Parvovirus B19 infec-

tions / P. Seve, T. Ferry, A. Charhon // Rev. Med. Interne. – 2004. – Vol. 25(10). – P. 740–751.

7. Ziyaeyan M. The seroprevalence of parvovirus B19 infection among to-be-married girls, pregnant women and their neonates in Shiraz, Iran / M. Ziyaeyan, M. Rasouli, A. Alborzi // Jpn. J. Infect. Dis. – 2005. –Vol. 58 (2). – P. 95–97.

8. Tohoku J. Clinical manifestations and outcomes of parvovirus B19 infection during pregnancy in Japan / J. Tohoku // Exp. Med. – 2006. – Vol. 209 (4). – P. 277–283.

9. Kaisenberg von C. S. Fetal parvovirus B19 infection / C. S. von Kaisenberg, W. Jonat // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 18 (3). – P. 280–288.

10. Congenital Parvovirus B19 infection: experience of a recent epidemic / C. Kailasam, J. Brennan, A. D. Cameron // Fetal. Diagn. Ther. – 2001. – Vol. 16(1). – P. 18–22.

### REFERENCES

1. Matveiev, V., Proshchaieva, N., Samoilivich, Ye., & Yermolovich, M. (2008). Kliniko-laboratornaia karakteristika B19 parvovirusnoi infektsii [Clinical-laboratorial characteristics of B19 parvovirus infection]. *Infektsionnyie bolezni – Infectious Diseases*, 6 (3), 33-37 [in Russian].
2. Brown, T., Anand, A., Ritchie, L.D., Clewley, J.P., & Reid, T.M. (1984). Intrauterine parvovirus infection associated with hydropsfetalis. *Lancet*, 2, 1033-1034.
3. De Jong, E.P., de Haan T.R., & Kroes, A.C. (2006). Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J. Clin. Virol.*, 36 (1), 1-7.
4. Ergaz, Z., & Ornoy, A. (2006). Parvovirus B19 in pregnancy. *Reprod. Toxicol.*, 21 (4), 421-435.
5. Goff, M. (2005). Parvovirus B19 in pregnancy. *J. Midwifery Women's Health*, 50 (6), 536-538.
6. Seve, P., Ferry, T., & Charhon, A. (2004). Systemic manifestations of Parvovirus B19 infections. *Rev. Med. Interne.*, 25 (10), 740-751.
7. Ziyaeyan, M., Rasouli, M., Alborzi, A. (2005). The seroprevalence of parvovirus B19 infection among to-be-married girls, pregnant women and their neonates in Shiraz, Iran. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 58 (2), 95-97.
8. Tohoku J. (2006). Clinical manifestations and outcomes of parvovirus B19 infection during pregnancy in Japan. *Exp. Med.*, 209 (4), 277-283.
9. Kaisenberg, von C.S., Jonat, W. (2001). Fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 18 (3), 280-288.
10. Kailasam, C., Brennand, J., Cameron, A.D. (2001). Congenital Parvovirus B19 infection: experience of a recent epidemic. *Fetal Diagn. Ther.*, 16(1), 18-22.

Отримано 10.01.17

УДК 612.3:618.714:618.177:616-056.52  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.1.7582

©О. В. Булашенко, І. Ю. Коцюбська

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

## ОЦІНКА РОЛІ ГЕМОДИНАМІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ МАТКИ В ГЕНЕЗІ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЇ ФОРМИ БЕЗПЛІДДЯ В ЖІНОК ІЗ ОЖИРІННЯМ У ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

**Мета дослідження** – оцінити гемодинамічне забезпечення матки і стан фолікулярного резерву в жінок із безпліддям трубно-перитонеального генезу та з ожирінням 1-2 ступеня як важливі предиктори успішності проведення екстракорпорального запліднення.

**Матеріали та методи.** При проведенні проспективного дослідження були обстежені 40 пацієнток із трубно-перитонеальною формою безпліддя та ожирінням (ІМТ 30–35). Контрольну групу склали 30 жінок із трубно-перитонеальним фактором безпліддя та ІМТ 20–25 кг/м<sup>2</sup> у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Перед включенням пацієнток у програми екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) їм проводилось на 2–3-й день менструального циклу ультразвукове сканування з доплерометричним картуванням маткових судин.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведено дослідження внутрішньоматкової васкуляризації та стану фолікулярного апарату в 40 жінок з трубно-перитонеальною формою безпліддя й ожирінням. Виявлено, що у даної групи жінок відзначалось зниження інтенсивності внутрішньоматкової васкуляризації за доплерометричними показниками ендометріальної перфузії (ВШ 5,25, 95 % ДІ [1,80–15,35],  $p=0,002$ ). У 25,0 % пацієнток, зарахованих до програми ЕКЗ, мав місце обмежений фолікулярний резерв (ВШ 4,11, 95 % ДІ [1,10–15,29],  $p=0,035$ ). Ознаки, що були виявлені, можуть бути незалежними кофакторами безпліддя, що можуть зменшити шанси на можливість завагітніти по програмах ЕКЗ.

**Висновки.** Кофакторами інфертильності, крім основного фактора, могли бути не діагностовані раніше захворювання ендометрія (22,0 %), гідросальпінкс, полікістозна структура яєчників (10,0 %), обмежений фолікулярний резерв. Крім того, у пацієнток з ожирінням було діагностовано зниження інтенсивності внутрішньоматкової васкуляризації за доплерометричними показниками ендометріальної перфузії.

**Ключові слова:** трубно-перитонеальне безпліддя; ожиріння; внутрішньоматкова васкуляризація; фолікулярний резерв; допоміжні репродуктивні технології; екстракорпоральне запліднення.

## ОЦЕНКА РОЛИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ МАТКИ В ГЕНЕЗЕ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ФОРМЫ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

**Цель исследования** – оценить гемодинамическое обеспечение матки и состояние фолликулярного резерва у женщин с бесплодием трубно-перитонеального генеза и ожирением 1-2 степени как важные предикторы успешности проведения экстракорпорального оплодотворения.

**Материалы и методы.** При проведении проспективного исследования было обследовано 40 пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия и ожирением (ИМТ 30–35). Контрольную группу составили 30 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и ИМТ 20–25 кг/м<sup>2</sup> в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Перед включением пациенток в программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) им проводилось на 2–3-й день менструального цикла ультразвуковое исследование с доплерометрическим картированием маточных сосудов.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Проведено исследование внутриматочной васкуляризации и состояния фолликулярного аппарата у 40 женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия и ожирением. Выведено, что у данной группы женщин определялось уменьшение интенсивности внутриматочной васкуляризации по доплерометрическим показателям эндометриальной перфузии (ВШ 5,25, 95 % ДИ [1,80–15,35],  $p=0,002$ ). У 25,0 % пациенток, включенных в программу ЭКО, имел место низкий фолликулярный резерв (ВШ 4,11, 95 % ДИ [1,10–15,29],  $p=0,035$ ). Выведенные признаки могут быть независимыми кофакторами бесплодия, которые могут уменьшить шансы на возможность наступления беременности в программах ЭКО.

**Выводы.** Кофакторами инфертильности, кроме основного фактора, могли быть ранее не диагностированные заболевания эндометрия (22,0 %), гидросальпикс, поликистозная структура яичников (10,0 %), ограниченный фолликулярный резерв. Кроме того, у пациенток с ожирением было диагностировано снижение интенсивности внутриматочной васкуляризации по доплерометрическим показателям эндометриальной перфузии.

**Ключевые слова:** трубно-перитонеальное бесплодие; ожирение; внутриматочная васкуляризация; фолликулярный резерв; вспомогательные репродуктивные технологии; экстракорпоральное оплодотворение.

## THE ASSESSMENT OF THE ROLE OF HEMODYNAMIC SUPPORT IN THE GENESIS OF TUBAL-PERITONEAL INFERTILITY IN WOMEN WITH OBESITY TREATMENT BY REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

**The aim of the study** – to examine a hemodynamic support of uterus and estimate a state follicular reserve in women with a tubal-peritoneal infertility and the 1–2 degree of obesity like the important predictors of the successful pregnancy rate after the invitro fertilisation programmes.

**Materials and Methods.** When conducted prospective study we examined 40 patients with tubal-peritoneal form of infertility and obesity (BMI 30–35). The control group consisted of 30 women with tubal-peritoneal factor infertility and BMI 20–25 kg / m<sup>2</sup> in the programs of assisted reproductive technologies. Before turning patients into programs vitro fertilization (IVF) on the 2<sup>nd</sup> – 3<sup>rd</sup> of the menstrual cycle day women underwent ultrasound with Doppler mapping of the uterine vessels.

**Results and Discussion.** It was studied the intrauterine vascularization and the state of the follicular reserve in 40 women with tubal-peritoneal form of infertility with obesity. It was revealed that in patients of this group of intensity by intrauterine vascularization due to endometrial perfusion parameters had decreased (OR 5.25, 95 % CI [1.80 – 15.35],  $p = 0.002$ ). In 25.0 % of patients enrolled in the IVF programs was limited follicular reserve (OR 4.11, 95 % CI [1.10 – 15.29],  $p = 0.035$ ). Symptoms, which were found, may be independent of cofactors for infertility, which can reduce the chances of the possibility of pregnancy in the IVF programs.

**Conclusions.** Cofactors of the infertility, except of the main factor, could be not diagnosed before diseases of the endometrium (22.0 %), hydrosalpingis, polycystic ovarian structure (10.0 %), the limited ovarian reserved. Besides a decline of the intrauterine vascularisation by the doplerometric indices of endometrial perfusion was diagnosed in the patients with obesity.

**Key words:** tubal-peritoneal infertility; obesity; internal uterine vascularization; follicular reserve; reproduction technologies; invitro fertilization.

**ВСТУП.** Безпліддя відноситься до важливих показників стану репродуктивного здоров'я. При частоті від 10–15 % до 18–20 % можна говорити про прямі репродуктивні втрати [2, 4, 5, 8]. Саме тому проблема безпліддя залишається найбільш актуальною в гінекології. Частота безплідних шлюбів у багатьох країнах світу коливається від 8 до 29 % спостережень. В Європі безплідними є близько 10 %, в США – 15 %, в Канаді – 17 % подружніх пар, частка безплідних шлюбів на території України варіює від 8 до 20 % [8, 9]. Також доведено, що саме ожиріння в 6 % випадків є основним фактором первинного безпліддя. У жінок з ожирінням, навіть 1 ступеня, на 30 % менше шансів завагітніти та на 50 % менше шансів нормально виносити вагітність [13].

Протягом багатьох років у структурі причин жіночого безпліддя значна питома вага – до 50–60 % – припадає саме на трубний фактор [2, 7]. З огляду на невисоку ефективність методів відновлення природної фертильності при трубному безплідді [2, 5, 6], найбільш перспективними для його подолання на сучасному етапі визнані допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), зокрема екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ).

Незважаючи на постійне вдосконалення процедур ЕКЗ, не втрачає своєї значущості пошук шляхів підвищення результативності допоміжних репродуктивних технологій, особливо в жінок із зайвою масою тіла, коли індекс маси тіла (ІМТ)  $>30 \text{ кг/м}^2$  (1–3 ступінь ожиріння), та трубно-перитонеальним фактором безпліддя. Однією з таких можливостей є оптимізація підготовки пацієнток до лікування методом ЕКЗ, вагомий сегмент якої – виявлення та корекція факторів, що підвищують ризик невдачі.

Причини невдалих спроб ЕКЗ широко вивчаються, причому велике значення надається пошуку причин порушення імплантації. Відомо, що можливість імплантації визначається відповідністю функціональної готовності ендометрія прийняти плідне яйце та здатністю бластоцисти до процесів адгезії та інвазії [4, 6]. Формування функціонально активного (рецептивного) ендометрія забезпечується множинами факторів: оптимальним гормональним фоном, задовільними гемодинамічними параметрами в судинній мережі матки, відсутністю хронічного запалення та іншими факторами [4, 9]. В основі несприятливого впливу ожиріння на репродуктивну функцію в жінок є порушення гормонального фону, у тому числі збільшення в крові циркулюючих естрогенів. Це підвищує ризик гіперпластичних процесів і тим самим призводить до невдалої імплантації ембріонів у програмах ДРТ.

Також величезну роль у розвитку ендометрія та подальшої імплантації відіграють процеси ангиогенезу – утворення нових кровоносних судин [4]. Ангиогенез

протягом менструального циклу має найважливішу роль у процесах росту, формування, дозрівання ендометрія та, таким чином, є одним із ключових моментів, що визначають успіх імплантації та розвитку ембріона [7].

Зниження внутрішньоматкової перфузії обумовлює порушення рецептивності ендометрія. Порушення кровопостачання ендометрія, що розвивається на тлі зривів процесу ангиогенезу, лежить в основі як безпліддя, так й імплантаційних втрат після ДРТ.

Водночас ефективність лікування безпліддя багато в чому залежить від стану оваріального резерву в кожному конкретному випадку. В останні 10 років широко обговорюється поняття «оваріальний резерв» та його значення для вибору методів лікування безпліддя [1, 3]. Незважаючи на значну кількість робіт, досі не встановлена значимість тих чи інших параметрів у визначенні функціонального стану яєчників при різних формах безпліддя. Раніше використовували термін «фолікулярний пул», визначаючи його кількістю антральних фолікулів в яєчниках [11, 12]. Однак навряд чи таке визначення можна вважати інформативним, оскільки неінвазивними методами дослідження неможливо повноцінно оцінити функціональну повноцінність зростаючих фолікулів. Швидше за все оваріальний резерв визначає функціональний стан репродуктивної системи, повноцінність якої забезпечує зростання, розвиток фолікула, дозрівання ооцита в домінуючому фолікулі, овуляцію і запліднення повноцінної яйцеклітини. Стосовно методів стимуляції яєчника повноцінний оваріальний резерв забезпечує адекватну відповідь яєчника на введення індукторів [10]. Отже, оваріальний резерв є важливою складовою частиною репродуктивного потенціалу жінки [1].

У зв'язку з цим особливо актуальним є аналіз дослідження внутрішньоматкової васкуляризації та фолікулярного апарату в жінок при трубно-перитонеальній формі безпліддя, особливо в жінок із зайвою вагою.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – оцінити гемодинамічне забезпечення матки і стан фолікулярного резерву в жінок із безпліддям трубно-перитонеального генезу та з ожирінням як важливі предиктори успішності проведення ЕКЗ.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** При проведенні проспективного дослідження були обстежені 40 пацієнток з трубно-перитонеальною формою безпліддя та ожирінням (ІМТ 30–35). Контрольну групу склали 30 жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя та ІМТ 20–25  $\text{кг/м}^2$ .

*Критерії зарахування пацієнтів до основної групи дослідження*

- Пацієнтки з трубно-перитонеальною формою безпліддя.
- ІМТ 30–35  $\text{кг/м}^2$ .

- Проведена попередня лапароскопічна оклюзія фаллопійових труб, що перенесли оперативне втручання.

- Не успішні анамнестичні ЕКЗ, що було пов'язано з особливостями лікування.
- Вік пацієток до 35 років.
- Бажання та можливість брати участь у дослідженні.
- Етнічна однорідність.

*Критерії зарахування пацієнтів до контрольної групи дослідження*

- Пацієнтки з трубно-перитонеальним фактором безпліддя.

- ІМТ 20–25 кг/м<sup>2</sup>.

- Проведена попередня лапароскопічна оклюзія фаллопійових труб.

- Не успішні анамнестичні ЕКЗ, що було пов'язано з особливостями лікування.

- Вік пацієток до 35 років.
- Бажання та можливість брати участь у дослідженні.
- Етнічна однорідність.

*Критерії відрахування пацієнтів*

- Будь-які клінічно значущі стани, які, на думку дослідника, могли вплинути на безпеку пацієнта, результати оцінок, проведених у рамках дослідження, або порушити процес проведення дослідження.

- Наявні в даний час захворювання або стани, які могли вплинути на інтерпретацію даних з безпеки та ефективності терапії або які є протипоказаннями до неї.

- Наявність інших факторів жіночого безпліддя.
- Наявність міоми, що деформує порожнину матки.
- Гострі запальні захворювання репродуктивної сфери.

- Наявність декомпенсованої соматичної патології.

- Відсутність можливості переносу двох ембріонів.

- Відсутність якісних яйцеклітин після пункції фолікулів у програмах ДРТ.

*Ультрасонографічний метод дослідження органів малого таза*

Усім пацієнтам вироблено дане дослідження в реальному масштабі часу на ультразвуковому апараті HDI 4000 (№ 4703-0037-01 Rev C 2002 (Philips Ultrasound P.O. Box 3003 Bothell WA98041 – 3003 USA)) з використанням конвексного трансдюсера з частотою 5 Мгц. Оцінювали стан яєчників (їх розміри, положення, стан фолікулярного апарату), також ми визначали наявність спайкового процесу в малому тазу.

При кольоровому доплерівському картуванні (КДК) та вимірюванні кровоплину в судинах матки нами була оцінена інтенсивність внутрішньоматкової васкуляризації за характером розподілу кольорових ехосигналів. Судинна

система матки була досліджена послідовно, від крупних судин до дрібних (спіральної артерії). При кількісній оцінці КДК були оцінені: пульсаційний індекс (ПІ), індекс резистентності (ІР).

Внутрішньоматкова перфузія оцінювалася нами як патологічна при виявленні аваскулярних зон у міометрії та/або ендометрії, при відсутності систолічної або діастолічної складової КДК, підвищенні кут-незалежних індексів та зниженні швидкості кровоплину.

Проводився ультразвуковий моніторинг числа й розмірів фолікулів, а також товщини ендометрія у всіх стимульованих циклах. Предиктором стану фолікулярного резерву була кількість антральних фолікулів до 10 мм у діаметрі, що визначалися за УЗД на 2–3 добу менструального циклу. Залежно від їх кількості виділяли пацієток з:

- нормальним фолікулярним резервом – 6–10 фолікулів в обох яєчниках;
- малим фолікулярним резервом – 5 та менше фолікулів в обох яєчниках;
- мультифолікулярними яєчниками – більше 10 фолікулів в обох яєчниках.

Варіаційно-статистичну обробку результатів дослідження було виконано за допомогою програми «STATISTICA 10» Enterprise Portable [2011, ENG] з визначенням основних варіаційних показників, таких, як: середні величини (M), середні похибки (m), середньоквадратичні відхилення (p). Достовірність отриманих результатів визначали за допомогою критерію Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ІХ ОБГОВОРЕННЯ.**

На момент дослідження при включенні жінок у програми ДРТ у всіх жінок товщина М-ехо не перевищувала 4 мм та складала в середньому (3,49±0,084) мм і достовірно не відрізнялася в порівнюваних клінічних групах. Ехометричні параметри матки в порівнюваних групах дослідження відповідали віковим нормам та не мали значущих відмінностей.

Доплерометричні параметри опору судин матки на 2–3 добу менструального циклу (S/D, IR, PI) у маткових та радіальних артеріях достовірно не відрізнялися у жінок обох клінічних груп (p>0,05).

При трансвагінальній ехографії матки на 19–22 день менструального циклу середні показники товщини ендометрія складали (8,3±1,2) мм у групі жінок з контрольної групи та (10,7±2,13) мм у жінок з основної групи.

Маткові та радіальні артерії були візуалізовані у всіх пацієток. Візуалізацію базальних та спіральних артерій, критерії кровоплину в субендометріальному та ендометріальному прошарках, реєстрували не так часто (84,0 %) (табл. 1).

Таблиця 1. Структура порушень інтенсивності внутрішньоматкової васкуляризації у пацієток із безпліддям (проспективне дослідження), n=100

Групи	Інтенсивність перфузії	Основна клінічна група (n=40)		Контрольна група (n=30)	
		абс.	%	абс.	%
Міометральна перфузія	достатня	34	73,3	26	90,0
	знижена	6	16,7	4	10,0
Субендометріальна перфузія	достатня	22	53,3	14	60,0
	знижена	2	20,0	4	35,0
Ендометріальна перфузія	достатня	12	20,0	18	45
	знижена	28	46,7	8	20

При кольоровому доплерівському картуванні (КДК) було виявлено, що на рівні радіальних артерій інтенсивність васкуляризації була знижена у 16,7 % та 10,0 % у жінок з трубно-перитонеальною формою непліддя з ожирінням та пацієнок з нормальною масою тіла відповідно ( $p > 0,05$ ).

Інтенсивність перфузії у субендометріальному та ендометріальному прошарках також була знижена у пацієнок з ожирінням, при тому, що субендометріальна перфузія була знижена у жінок з основної групи у 20,0 %, а у контрольній групі – у 35,0 % випадків. При оцінці інтенсивності ендометріальної перфузії впадала в очі різниця у кількості випадків зниженої васкуляризації між обома клінічними групами дослідження. Так, в основній групі зниження перфузії у спіральних артеріях діагностувалося у 46,7 % випадків, у контрольній групі – у 20,0 %. Таким чином, зазначалася достовірна різниця в інтенсивності ендометріальної перфузії між групами нашого проспективного дослідження (ВШ 5,25, 95 % ДІ [1,80–15,35],  $p = 0,002$ ).

При підрахунку параметрів кровоплину у базальних та спіральних артеріях привертало увагу зростання показників судинної резистентності у 38,3 % пацієнок з трубно-перитонеальним безпліддям та ожирінням та у 32,5 % жінок з контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Аналогічні показники у маткових та радіальних артеріях також були підвищені у 16 (26,7 %) та 10 (16,7 %) жінок в основній клінічній групі й у 10 (25,0 %) та 5 (12,5 %) пацієнок з контрольної групи відповідно.

При УЗД обстежених пацієнок, крім ознак раніше зазначених супутніх гінекологічних захворювань, що описувались нами у попередньому розділі, вперше був виявлений ряд захворювань, які могли перешкоджати відновленню фертильності за допомогою програми ЕКЗ (табл. 2).

У 18 (22,0 %) були діагностовані захворювання ендометрія, міжгрупових відмінностей не виявлено (ВШ 1,22, 95 % ДІ [0,46–3,24],  $p = 0,69$ ). Ехографічна картина полікістозних яєчників мала місце в 6 пацієнок з основної клінічної групи (10,0 %) та у 3 – з контрольної групи (7,5 %), достовірно значущих міжгрупових відмінностей також не було виявлено. У цих жінок динамічна фолікулометрія виявляла картину хронічної ановуляції. У 12 жінок з трубно-перитонеальним безпліддям та ожирінням (25,0 %) та у 3 (7,5 %) з групи контролю був виявлений гідросальпінкс (ВШ 4,11, 95 % ДІ [1,10–15,29],  $p = 0,035$ ).

Звертає на себе увагу те, що у 9 (50,0 %) пацієнок з 15 був гідросальпінкс єдиної маткової труби. До речі, за умовами дослідження усім обстеженим пацієнткам, перед програмою ЕКЗ була виконана лапароскопічна тубектомія.

Вперше виявлена міома матки мала місце у 6,7 % жінок з основної клінічної групи та – 2,5 % контрольної, у всіх пацієнок сонографічно були діагностовані інтрамуральні міоматозні вузли малих розмірів (ВШ 2,79, 95 % ДІ [0,30–25,88],  $p = 0,37$ ).

Ехографічні ознаки ендометріозу матки I-II ступеня діагностовано також у 6,7 % жінок основної клінічної групи та – 5,0 % контрольної, міжгрупових достовірних відмінностей не виявлено (ВШ 1,36, 95 % ДІ [0,24–7,78],  $p = 0,73$ ).

Всі пацієнтки з безпліддям, які були зараховані до дослідження, залежно від вихідного стану фолікулярного апарату були розподілені таким чином (табл. 3).

Більшість жінок мала нормальний фолікулярний резерв (в основній групі – у 25 (58,3 %), у контрольній – у 21 (77,5 %), ВШ 0,41, 95 % ДІ [0,17–1,0],  $p = 0,05$ ). У той час як скудный фолікулярний резерв, за кількістю антральних фолікулів, був діагностований у 10 пацієнок з ожирінням (25,0 %) та у трьох жінок з контрольної групи (7,5 %), ВШ 4,11, 95 % ДІ [1,10–15,29],  $p = 0,035$ .

Таблиця 2. Результати ехографічного дослідження органів малого таза (проспективне дослідження),  $n = 100$

Групи	Основна клінічна група (n=40)		Контрольна група (n=30)		ВШ (p)
	абс.	%	абс.	%	
Ехографічні ознаки					
Захворювання ендометрія	10	23,3	8	20,0	1,22, 95 % ДІ [0,46–3,24], ( $p = 0,69$ )
Полікістозні яєчники	6	10,0	3	7,5	1,37, 95 % ДІ [0,32–5,83], ( $p = 0,67$ )
Гідросальпінкс	12	25,0	3	7,5	4,11, 95 % ДІ [1,10–15,29], ( $p = 0,035$ )
Міома матки	4	6,7	1	2,5	2,79, 95 % ДІ [0,30–25,88], ( $p = 0,37$ )
Ендометріоз	4	6,7	2	5,0	1,36, 95 % ДІ [0,24–7,78], ( $p = 0,73$ )

Таблиця 3. Стан фолікулярного апарату в жінок із груп проспективного дослідження,  $n = 100$

Групи	Основна клінічна група (n=40)		Контрольна група (n=30)		ВШ (p)
	абс.	%	абс.	%	
Ехографічні ознаки					
Мультифолікулярні яєчники	5	16,7	6	15,0	1,13, 95 % ДІ [0,38–3,41], ( $p = 0,82$ )
Обмежений фолікулярний резерв	10	25,0	3	7,5	4,11, 95 % ДІ [1,10–15,29], ( $p = 0,035$ )
Нормативні показники	25	58,3	21	77,5	0,41, 95 % ДІ [0,17–1,0], ( $p = 0,05$ )

**ВИСНОВКИ.** Проведене ультразвукове дослідження показало, що кофакторами інфертильності, крім основного фактора, могли бути не діагностовані раніше захворювання ендометрія (22,0 %), гідросальпінкс (ВШ 4,11, 95 % ДІ [1,10–15,29],  $p = 0,035$ ), яєчники полікістозної структури (10,0 %).

У 10 пацієнок (25,0 %), включених до програми ЕКЗ, мав місце обмежений фолікулярний резерв (ВШ 4,11, 95 % ДІ [1,10–15,29],  $p = 0,035$ ).

Крім того, у пацієнок з ожирінням було діагностовано зниження інтенсивності внутрішньоматкової васкуляризації за доплерометричними показниками



ендометріальної (ВШ 5,25, 95 % Ді [1,80–15,35],  $p=0,002$ ) перфузії.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Перспективою подальших розробок є розроблення преграві-

дарної підготовки для пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя та ожирінням перед включенням їх у програму ЕКЗ.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Тетерина И. В. «Бедный» овариальный ответ в программах ЭКО / И. В. Тетерина, Р. Э. Ванян, Е. А. Калинина // Акуш. и гинеколог. – 2013. – № 9. – С. 4–12.
2. Онищенко А. С. Бесплодие трубного происхождения: клинический анализ успехов и неудач программы ЭКО / А. С. Онищенко, В. А. Бурлев, Н. А. Ильясова // Проблемы репродукции. – 2013. – № 2. – С. 57–62.
3. Боярский К. Ю. Молекулярные основы фолликулогенеза: от стадии больших антральных фолликулов до овуляции / К. Ю. Боярский, С. Н. Гайдуков // Проблемы репродукции. – 2010. – Т. 16, № 5. – С. 13–23.
4. Краснополянская К. В. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Диагностика и терапевтические программы с использованием восстановления методов естественной фертильности и вспомогательных репродуктивных технологий / К. В. Краснополянская, Т. А. Назаренко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 376.
5. Лызикова Ю. А. Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия / Ю. А. Лызикова // Охрана материнства и детства. – 2010. – № 2 (16). – С. 80–83.
6. Мишиева Н. Г. Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва : автореф. дисс. д-ра мед. наук / Н. Г. Мишиева. – М., 2008. – С. 46.

## REFERENCES

1. Teterina, I.V., Vanian, R.E. & Kalinina, E.A. (2013). "Bednyi" ovarialnyi otvet v programmakh EKO [The poor ovarial answer in the IVF programs]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 4-12 [in Russian].
2. Onishenko, A.S., Burlev, V.A. & Iliasov, N.A. (2013). Besplodiye trubnogo proiskhozhdeniya: klinicheskiy analiz uspekhnov i neudach programmy EKO [The tubal peritoneal infertility: a clinical analyses of a successes and failure of the IVF program]. *Problemy reproduktivnykh – The Reproduction Problems*, 57–62 [in Russian].
3. Boyarskiy, K.Y. & Gaydukov, S.N. (2010). Molekuliarnyye osnovy follikulogenezha: ot stadii bolshykh antralnykh follikulov do ovulyatsiy [The molecular basis of the follikulogenesis: from the grade of a big antral follicle to the ovulation]. *Problemy reproduktivnykh – The Reproduction Problems*, 13–23 [in Russian].
4. Krasnopolskaya, K.V. & Nazarenko, T.A. (2013). *Diagnostika i terapevticheskie programmy s ispolzovaniem vosstanovleniya metodov estestvennoy fertilitnosti i vspomogatelnykh reproduktivnykh tekhnologiy* [The diagnostically and therapeutically programs including the methods of the restoration of natural fertility and reproduction technologies]. Moscow: GEOTAR-Media [in Russian].
5. Lyzikova, Y.A. (2010). Vspomogatelnye reproduktivnye tekhnologii v lechenii besplodiya [Assisted reproductive technologies of infertility treatment]. *Okhrana materinstva i detstva – Protection of Motherhood and Childhood*, 80-83 [in Russian].
6. Mishiyeva, N.G. (2008). Besplodiye u zhenshchyn pozdnego reproduktivnogo vozrasta: printsipy diagnostiki i lecheniya v zavisimosti ot ovarialnogo rezerva [The infertility by the women of late reproductive age: the principles of diagnosis and treatment depending on ovarian reserve]. *Doctor's thesis*. Moscow [in Russian].

7. Коновалова А. В. Трубное бесплодие и экстракорпоральное оплодотворение / А. В. Коновалова, А. А. Соломатина, К. И. Науменко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 2. – С. 75–78.
8. Юзько О. М. Використання допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні / О. М. Юзько, Т. А. Юзько, Н. Г. Руденко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2014. – С. 321–324.
9. NICE Clinical Guideline. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. – London : Royal College of Obstetricians and Gynecologists, 2013. – P. 1–555.
10. Sills E. S. Ovarian reserve screening in infertility: practical applications and theoretical directions for research / E. S. Sills, M. M. Alper, A. P. Walsh // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2009. – Vol. 146, № 1. – P. 30–36.
11. Silva G. M. Number of antral follicles and the success of in vitro fertilization: a multivariate analysis / G. M. Silva, A. L. Diniz, B. M. Neto // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2014. – Vol. 23. – P. 123–134.
12. Vural B. Hormonal and functional biomarkers in ovarian response / B. Vural, Y. Cakiroglu, F. Vural // Arch. Gynecol. Obstet. – 2014. – Vol. 289, № 6. – P. 1355–1361.
13. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes / R. Machtinger, C. M. Combelles, S. A. Missmer [et al.] // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 27 (11). – P. 3198–3207.

7. Konovalova, A.V., Solomatina, A.A. & Naumenko K.I. (2011). Trubnoye besplodiye i ekstrakorporalnoye oplodotvoreniye [The tubal infertility and invitro fertilization]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa – Russian Journal of Obstetrician of Gynecologist*, 75-78 [in Russian].
8. Yuzko, O.M., Yuzko, T.A. & Rudenko N.G. (2014). Vykorystannia dopomizhnykh reproduktivnykh tekhnologiy dlia likuvannya bezbliddia v Ukraini [Use of assisted reproductive technologies for treatment of infertility]. *Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsii akusheriv-hinekologiv – Collection of Scientific Works of the Association of Obstetrics and Gynecologists*, 321-324 [in Ukrainian].
9. NICE Clinical Guideline (2013). *Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems*, 555. London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists [in Great Britain].
10. Sills, E.S., Alper, M.M. & Walsh A.P. (2009). Ovarian reserve screening in infertility: practical applications and theoretical directions for research. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 146, 30-36.
11. Silva, G.M., Diniz, A.L. & Neto B.M. (2014). Number of antral follicles and the success of in vitro fertilization: a multivariate analysis. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 23, 123-134.
12. Vural, B., Cakiroglu, Y. & Vural, F. (2014). Hormonal and functional biomarkers in ovarian response. *Archive of Gynecology and Obstetrics*, 289, 1355-1361.
13. Machtinger, R., Combelles, C.M., Missmer, S.A., Correria, K.F., Fox, J.H. & Racowski, C. (2012). The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes. *Human Reproduction*, 27, 207.

Отримано 23.01.17

©Б. М. Венцківський<sup>1</sup>, В. В. Біла<sup>2</sup>, І. В. Страшко<sup>2</sup>, О. С. Загородня<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

<sup>2</sup>Перинатальний центр м. Києва

## КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПЕНТОКСИФІЛІНУ В ЛІКУВАННІ ВАГІТНИХ ІЗ ПЕРЕДЧАСНИМ РОЗРИВОМ ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК ПРИ НЕДОНОШЕНІЙ ВАГІТНОСТІ

**Мета дослідження** – оцінити клінічну ефективність включення пентоксифіліну до комплексного лікування вагітних із передчасним розривом плодових оболонок.

**Матеріали та методи.** Обстежено 68 вагітних із передчасним розривом плодових оболонок у терміни 24–34 тижні, яких розподілено на 2 групи. 33 пацієнтки групи 1 отримували традиційну токолітичну та антибактеріальну терапію, 35 вагітних групи 2 додатково отримували пентоксифілін. Оцінено частоту септичних ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Додаткове призначення пентоксифіліну вагітним із передчасним розривом плодових оболонок приводило до вірогідного зростання частки пацієнок, де вагітність було пролонговано на 5 днів – 31,4 % проти 18,2 % у групі традиційного лікування. З 18,2 % до 2,9 % знижено частку вагітних, у яких виникли показання до завчасної індукції пологів через прояви хоріоамніоніту. Досягнуто також зменшення частоти гіпертермії в пологах з 15,6 % до 2,9 %. Позитивний вплив на перебіг післяпологового періоду полягає у вірогідному зниженні частоти субінволюції матки з 30,3 % до 5,7 %, а також тривалого лейкоцитозу в післяпологовому періоді.

**Висновки.** Включення пентоксифіліну до комплексного лікування вагітних із передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності дозволяє збільшити частку пацієнок із пролонгуванням гестації на 5 днів, що покращує перинатальні наслідки. Призначення пентоксифіліну вагітним із передчасним розривом плодових оболонок приводить до зниження частоти гіпертермії в пологах та субінволюції матки в післяпологовому періоді.

**Ключові слова:** передчасний розрив плодових оболонок; пентоксифілін; септичні ускладнення вагітності та пологів.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА В ЛЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

**Цель исследования** – оценить клиническую эффективность включения пентоксифиллина в комплексное лечение беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек.

**Материалы и методы.** Обследовано 68 беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроки 24–34 недель, которые распределены на 2 группы. 33 пациентки группы 1 получали традиционную токолитическую и антибактериальную терапию, 35 беременных группы 2 дополнительно получали пентоксифиллин. Оценена частота септических осложнений беременности, родов и послеродового периода.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Дополнительное назначение пентоксифиллина беременным с преждевременным разрывом плодных оболочек приводило к достоверному росту доли пациенток, где беременность была пролонгирована на 5 дней – 31,4 % против 18,2 % в группе традиционного лечения. С 18,2 % до 2,9 % снижена доля беременных, у которых возникли показания к досрочной индукции родов вследствие проявлений хориоамнионита. Достигнуто также уменьшение частоты гипертермии в родах с 15,6 % до 2,9 %. Положительное влияние на течение послеродового периода заключается в достоверном снижении частоты субинволюции матки с 30,3 % до 5,7 %, а также длительного лейкоцитоза в послеродовом периоде.

**Выводы.** Включение пентоксифиллина в комплексное лечение беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности позволяет увеличить долю пациенток с пролонгацией гестации на 5 дней, улучшает перинатальные исходы. Назначение пентоксифиллина беременным с преждевременным разрывом плодных оболочек приводит к снижению частоты гипертермии в родах и субинволюции матки в послеродовом периоде.

**Ключевые слова:** преждевременный разрыв плодных оболочек; пентоксифиллин; септические осложнения беременности и родов.

## CLINICAL EFFICACY OF PENTOXIFYLLINE IN THE TREATMENT OF PREGNANT WOMEN WITH PRETERM PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES

**The aim of the study** – to evaluate the clinical effectiveness of pentoxifylline to include comprehensive treatment of pregnant women with premature rupture of membranes.

**Materials and Methods.** 68 pregnant women with premature rupture of membranes at term of 24–34 weeks were examined and divided into 2 groups. 33 patients of group 1 received conventional tocolytic and antibiotic therapy, 35 pregnant women received two additional pentoxifylline. The incidence of septic complications of pregnancy, childbirth and the postpartum period were reviewed.

**Results and Discussion.** The additional management of pentoxifylline by premature rupture of membranes leads to a remarkable increasing in the proportion of patients where pregnancy was prolonged for 5 days – 31.4 % against 18.2 % in the conventional treatment group. With 18.2 % to 2.9 % the proportion of pregnant women who have encountered indications for induction of labor advance through the displays of chorioamnionitis was reduced. The frequency of hyperthermia in childbirth from 15.6 % to 2.9 % is decreased. Positive effect for the postpartum period course includes reducing of the uterus subinvolution from 30.3 % to 5.7 %, and long leukocytosis in the postpartum period.

**Conclusions.** Inclusion of pentoxifylline for comprehensive treatment of pregnant women with preterm premature rupture of membranes increases the proportion of patients with prolongation of gestation for 5 days, improving perinatal outcomes. Appointment of pentoxifylline pregnant women with premature rupture of membranes reduces the frequency of hyperthermia during labor and subinvolution of uterus in the postpartum period.

**Key words:** premature rupture of membranes; pentoxifylline; septic complications of pregnancy and labor.

**ВСТУП.** Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) є індуктором від 10 до 30 % усіх передчасних пологів [1], що залежить від гестаційного терміну. За даними Mercer B. et al. (2000), в екстремально недоношені терміни (від 22 до 28 тижнів) понад 50 % всіх передчасних пологів асоційовані з ПРПО, власні дані Перинатального центру м. Києва надають ще більшу цифру – до 70 % [2]. За даними Wolfensberger A. (2006), саме ПРПО при недоношеній вагітності спричинює до 20 % всіх випадків перинатальної смертності в США. Частота перинатальних ускладнень залежить від терміну, в якому відбувся ПРПО, при недоношеній вагітності терміном до 28 тижнів показник ранньої неонатальної смертності сягає 70 %. Розвиток інтраамніотичної інфекції спостерігають в 15–30 % випадків ПРПО, у 2–13 % таких породіль діагностують післяпологовий ендометрит [6].

Протягом останніх 10 років тривають дискусії з приводу доцільності та тривалості очікувальної тактики [7]. У разі передчасного розриву плодових оболонок до 34 тижнів доцільність очікування та токолітичної терапії на час проведення повного курсу профілактики синдрому дихальних розладів недоношеного новонародженого є очевидною, а от подальше його пролонгування асоційоване не стільки зі зростанням ризику інфікування плода, скільки з ймовірністю розвитку септичної реакції власне у вагітної [8]. Як відомо, розвиток останньої залежить не лише від патогенних властивостей збудника, але в першу чергу – від імунної реактивності організму. Серед таких маркерів гомеостазу – процеси перекисного окислення ліпідів, накопичення продуктів якого посилює нестачність мембран, провокує масованій викид біологічно активних речовин прозапальної дії, що надає запальній реакції генералізованого характеру.

На кафедрі акушерства та гінекології № 1 проводиться дослідження, присвячене ефективності включення до комплексної терапії вагітних із передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності пентоксифіліну. Продемонстровано позитивний вплив такого розширення терапії на показники перекисного окислення ліпідів, зокрема – на зростання концентрації малонового діальдегіду.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – дослідити клінічну ефективність призначення пентоксифіліну в рамках комплексної терапії вагітних з передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Обстежено 68 вагітних, госпіталізованих до Перинатального центру м. Києва протягом 2014–2016 років з приводу передчасного розриву плодових оболонок у гестаційні терміни 24–34 тижні. До дослідження включено лише пацієнток з одноплідною вагітністю, головним передлежанням плода.

Пацієнток було розподілено на 2 групи – 33 вагітні першої групи отримували токолітичну та антибактеріальну терапію в обсязі, передбаченому клінічним протоколом МОЗ України «Передчасні пологи» – гексопреналін у дозі

2 мг внутрішньовенно та антибактеріальний препарат широкого спектра дії в терапевтичній дозі. 35 пацієнток другої групи додатково отримували розчин пентоксифіліну в дозі 5 мл 2 % розчину (0,01 сухої речовини) в 200 мл фізіологічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно. Всі вагітні з ПРПО при недоношеній вагітності отримали курс профілактики дихальних розладів новонародженого за загальноприйнятою схемою.

Ефективність запропонованої терапії вивчали на підставі розподілу вагітних групи 1 за терміном спонтанного початку пологової діяльності (від першої до п'ятої доби), частотою необхідності індукції пологів у зв'язку з клінічними та/або лабораторними ознаками хоріоамніоніту.

При аналізі перебігу пологів у всіх роділь проаналізовано частоту таких ускладнень, як гіпертермія в пологах, слабкість пологової діяльності, дистрес плода та інші показання до оперативного розродження, післяпологова гіпотонічна кровотеча.

До клінічних проявів хоріоамніоніту включали підвищення температури тіла вище 37,5 °С, озноб, тахікардію вагітної понад 90 уд./хв та плода понад 180 уд./хв. Серед лабораторних ознак враховували лейкоцитоз понад 10<sup>9</sup> в одиниці об'єму крові та понад 6 % молодих форм нейтрофільних лейкоцитів.

Перебіг післяпологового періоду аналізували за частотою субінволюції матки, післяпологового ендометриту, тривалого лейкоцитозу та маститу.

Для порівняння середніх даних по групах, вірогідності розсіювання даних з врахуванням обмеженої вибірки отримані результати піддані варіаційному аналізу. Статистичну оцінку при порівнянні середніх величин здійснювали за допомогою критерію Стьюдента *t*.

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ІХ ОБГОВОРЕННЯ.**

Передчасний розрив плодових оболонок при недоношеній вагітності завжди ставить лікаря перед вибором – пролонгування вагітності задля досягнення плодом максимальної зрілості та розродження для попередження неминучих у такій ситуації септичних ускладнень. Світова доказова база свідчить про відсутність переконливих доказів щодо ефективності очікувальної чи активної тактики. Досвід Перинатального центру м. Києва свідчить про доцільність очікувальної тактики лише протягом 5 днів, після цього різко зростає ризик інфекційних ускладнень пологів та післяпологового періоду.

У підгрупі вагітних із ПРПО при недоношеній вагітності, що отримували традиційне лікування, переважна більшість пологів відбулась до настання 5-денного очікувального терміну (табл. 1).

У першу чергу звертає на себе увагу абсолютно незначна частка вагітних, у яких пологи розпочались до завершення повного курсу профілактики СДР – до 48 год від моменту ПРПО – не більше 9 %. Головним чином це пов'язано з високою токолітичною ефективністю гексопреналіну саме протягом 48 год. Крім того, як показало дослідження показників ПОЛ, протягом цих перших 2 днів

Таблиця 1. Розподіл пацієнток із ПРПО при недоношеній вагітності за часом пологів

Час пологів від моменту ПРПО	Група 1 (n=33)		Група 2 (n=35)	
	абс.	%	абс.	%
Спонтанний початок пологів				
24 год	1	3,0	1	2,9
25–48 год	2	6,1	2	5,7
49–72 год	3	9,1	4	11,4
73–96 год	13	39,4	15	42,9
Понад 96 год	6	18,2	11	31,4 <sup>£</sup>
Індукція пологів				
До 5 діб	6	18,2 <sup>£</sup>	1	2,9
Через 5 діб	2	6,1	1	2,9

Примітка. £ –  $p < 0,05$  при порівнянні між групами.

їх концентрація не має стрімкого приросту. В подальшому накопичення вільних кисневих радикалів має вплив на активність гексапураліну, з чим, власне, у тому числі, пов'язане зниження його токолітичної активності.

Абсолютна більшість роділь (57,6 % – в першій групі та 74,3 % – в другій) мала спонтанний початок пологової діяльності на 4–5 добу від ПРПО. Як було показано вище, саме в цей період вміст первинних продуктів ПОЛ набуває максимальних значень, що провокує початок пологової діяльності та через запуск простагландинового каскаду – дозрівання шийки матки.

Таким чином, між групами не виявлено відмінностей за часом початку пологової діяльності. Абсолютно незначна частка вагітних (2 в першій групі, 1 – в другій) вимагала індукції пологів у зв'язку із завершенням 5-денного періоду після розриву плодових оболонок.

Принциповою відмінністю між групами стала частка вагітних, у яких до індукції пологів вдалились через гіпертермію або інші прояви хоріоамніоніту – лейкоцитоз понад 10/в мкл із зсувом лейкоцитарної формули вліво. В групі 1 такі показання виникли у 6 вагітних (18,2 %), в групі 2 – 1 (2,9 %). У 5 із 6 вагітних групи 1 прояви хоріоамніоніту виникали до 48 год, тобто до індукції пологів вдавались до закінчення курсу профілактики СДР. Порівнюючи ці клінічні результати із динамікою лабораторних показників, можна зробити висновок, що нормалізація вмісту вторинних продуктів ПОЛ, якої досягнуто призначенням пентоксифіліну, має сприятливий вплив на зменшення частоти хоріоамніоніту.

Розширення комплексної терапії пацієнток із ПРПО з урахуванням особливостей їх антиоксидантної регуляції вплинуло на частоту гіпертермії в пологах (табл. 2) – таке

ускладнення зареєстровано у 5 пацієнток групи 1 та лише у однієї – з групи 2.

Таким чином, запропоноване нами розширення терапії, спрямоване на покращення показників антиоксидантного захисту, дозволяє попередити септичні ускладнення не лише під час пролонгування вагітності, але і в пологах. Саме в пологах напруженість процесів ПОЛ є максимальною.

Призначення пентоксифіліну не мало негативного впливу на розвиток інших ускладнень в пологах, як-от слабкість пологової діяльності, дистрес плода, кесарський розтин, кровотеча в послідовому та ранньому післяпологовому періоді. Частота цих ускладнень була спорадичною та не впливала на результати дослідження.

Важливою проблемою ПП є інфікування порожнини матки, ризик якого зростає на тлі тривалого безводного проміжку. Як показали дослідження системи антиоксидантного захисту, у пацієнток з ПРПО при недоношеній вагітності вона вже є скомпрометованою. Адекватна антибактеріальна терапія запобігає розвитку хоріоамніоніту до розродження, проте різка зміна гормонального фону сприяє інфікуванню порожнини матки в післяпологовому періоді.

У всіх породіль після ПП на тлі ПРПО було проведено триденний курс антибактеріальної терапії, проте не у всіх випадках цей обсяг профілактики виявився достатнім (табл. 3).

Субінволюція матки є досить типовим ускладненням для ПП. У підгрупі традиційного лікування субінволюцію матки було констатовано у кожній третій пацієнтки. В розвитку цього ускладнення, крім порушеної скоротливої активності матки та інфекційного агента, відіграє роль надмірна активність ПОЛ.

Таблиця 2. Особливості перебігу пологів у роділь з ПРПО на тлі недоношеної вагітності

Ускладнення	Група 1 (n=33)		Група 2 (n=35)	
	абс.	%	абс.	%
Гіпертермія в пологах	5	15,6 <sup>£</sup>	1	2,9 <sup>£</sup>
Слабкість пологової діяльності	2	6,1	2	5,7
Кесарський розтин	1	3,0	1	2,9
Кровотеча в послідовому періоді	1	3,0	2	5,7

Примітка. £ –  $p < 0,05$  при порівнянні між групами.

Таблиця 3. Післяпологові септичні ускладнення у породіль з ПРПО на тлі недоношеної вагітності

Ускладнення	Група 1 (n=33)		Група 2 (n=35)	
	абс.	%	абс.	%
Субінволюція матки	10	30,3 <sup>£</sup>	2	5,7 <sup>£</sup>
Післяпологовий ендометрит	3	9,1	–	–
Тривалий лейкоцитоз	7	21,2 <sup>£</sup>	2	5,7 <sup>£</sup>
Мастит	4	12,1	2	5,7

Примітка. £ –  $p < 0,05$  при порівнянні між підгрупами.

Повної картини післяпологового ендометриту не було виявлено у жодної пацієнтки підгрупи 2 у 3 породіль групи 1 – на 3–5 добу післяпологового періоду, незважаючи на антибактеріальну терапію, виникли скарги на загальну слабкість, підвищення температури тіла понад 38 °С, що супроводжувались лейкоцитозом та зсувом лейкоцитарної формули вліво. Незначна частота післяпологового ендометриту в популяції на незначній застосованій у дослідженні вибірці не дозволяє зробити статистично підтверджений висновок про зменшення ризику цього ускладнення на тлі запропонованої терапії. Проте виявлена тенденція разом із іншими даними, що засвідчують позитивний вплив пентоксифіліну на клінічні та лабораторні прояви септичних ускладнень, дозволяють рекомендувати включення препарату до комплексного лікування вагітних із ПРПО на тлі недоношеної вагітності.

Попри триденний курс антибактеріальної терапії у 7 пацієнток групи традиційного лікування протягом тривалого часу зберігався лейкоцитоз на тлі відсутньої клінічної симптоматики ендометриту. В групі 2 така лабораторна ознака була лише у 2 пацієнток (різниця статистично вірогідна).

Нарешті, на тлі запропонованого розширеного лікування було виявлено і тенденцію до зменшення частоти лактаційного маститу в післяпологовому періоді. Така закономірність вимагає більш детального вивчення, проте отримані дані дозволяють говорити про позитивний системний вплив на процеси протисептичного захисту.

Сучасні наукові дані свідчать про позитивний вплив препарату на імунну систему, що полягає у нормалізації цитокінового балансу, а саме – пригніченні надлишкового утворення фактора некрозу пухлин  $\alpha$  [8]. Показано, що застосування пентоксифіліну попереджує або уповільнює перехід із гіпердинамічної до гіподинамічної стадії септичного шоку, що значно збільшує терапевтичні можливості [9].

У даному дослідженні вивчено вплив пентоксифіліну на перебіг вагітності у разі ПРПО саме з огляду на його мембранопротекторні властивості. Останні полягають у здатності нормалізувати синтез простагліну та тромбоксану [10], що запобігає каскадоподібному поширенню руйнування мембран, у тому числі – імунокомпетентних клітин.

**ВИСНОВКИ.** 1. Включення пентоксифіліну до комплексного лікування вагітних із передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності дозволяє збільшити частку пацієнток з пролонгуванням гестації на 5 днів, що покращує перинатальні наслідки.

2. Призначення пентоксифіліну вагітним із передчасним розривом плодових оболонок призводить до зниження частоти гіпертермії в пологах та субінволюції матки в післяпологовому періоді.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ** полягають у вивченні ефективності пентоксифіліну стосовно інших ускладнень передчасних пологів. Зокрема, зменшення частоти запальних реакцій дозволить значно подовжити термін пролонгування вагітності, чим покращить перинатальні наслідки.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Garite T. J. Management of premature rupture of membranes / T. J. Garite // J.Clinical Perinatology. – 2001. – Vol. 28. – P. 837–847.
- Загородня О. С. Передчасні пологи – патогенез, прогнозування та профілактика перинатальних втрат : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство і гінекологія» / О. С. Загородня. – К., 2016. – 34 с.
- ACOG Practice Bulletin No. 139: Premature Rupture of Membranes, October 2013 // Obstet. Gynecol. – 2013. – No.122. – P. 918–930.
- Mercer B. The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network / B. Mercer, R. Goldenberg, P. Meis [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 183(3). – P. 738–745.

- Wolfensberger A. Neonatal mortality and morbidity after aggressive long-term tocolysis for preterm premature rupture of membranes: a methodologic review / A. Wolfensberger, R. Zimmermann, U. Mandach // Fetal Diagn. Ther. – 2006. – No. 21. – P. 366–373.
- ACOG Committee of Practice Bulletens-Obstetrics, authors. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. (ACOG practice Bulletin No80: premature rupture of membranes) // Obstet. Gynecol. – 2007. – No. 109. – P.1007–1019.
- Загородня О. С. Передчасний розрив плодових оболонок – еволюція поглядів / О. С. Загородня // З турботою про жінку. – 2016. – № 6 (72). – С. 34–39.
- Marques L. Pentoxifylline inhibits TNF- $\alpha$  production from human alveolar macrophages / L. Marques, L. Zheng, N. Poulakis [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 1999. – Vol. 159, № 2. – P. 508–511.
- Yang S. Pentoxifylline prevents the transition from

the hyperdynamic to hypodynamic response during sepsis / S. Yang, M. Zhou, D. Koo, P. Wang // *Am. J. Heart and Circulatory Physiology*. – 1999. – Vol. 277, Issue 3. – P. 1036–1044.

10. Пентоксифиллин (Латрен) в лечении больных по-

жилого возраста с коронарогенной хронической сердечной недостаточностью / В. Ю. Жарингова, К. Н. Игрунова, Л. А. Бодрецкая [и др.] // *Український медичний часопис*. – 2014. – № 6. – С. 101–105.

### REFERENCES

1. Garite, T.J. (2001). Management of premature rupture of membranes. *J. Clinical Perinatology*, 28, 837-847.

2. Zahorodnia, O.S. (2016). Peredchasni polohy – patohenes, prohnozuvannia ta profiakyka perynatalnykh vtrat [Preterm labor – pathogenesis, prognostication and perinatal loss prevention]. *Extended abstract of Doctor's thesis*. Kiyv [in Ukrainian].

3. ACOG Practice Bulletin No. 139 (2013) Premature Rupture of Membranes. *Obstet. Gynecol.*, 122, 918-930.

4. Mercer, B., Goldenberg, R., & Meis, P. (2000). The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 183 (3), 738-745.

5. Wolfensberger, A. Zimmermann, R., & Mandach U. (2006). Neonatal mortality and morbidity after aggressive long-term tocolysis for preterm premature rupture of membranes: a methodologic review. *Fetal Diagn. Ther.*, 21, 366-373.

6. ACOG Committee of Practice Bulletens-Obstetrics, authors (2007). Clinical management guidelines for obstetrician-

gynecologist. (ACOG practice Bulletin No80: premature rupture of membranes). *Obstet. Gynecol.*, 109, 1007-1019.

7. Zahorodnia, O.S. (2016). Peredchasnyi rozryv plodovykh obolonok – evoliutsiia pohliadiv [Preterm membrane rupture – the points of view evolution]. *Z turbotoiu pro zhinku – Care of a Woman*, 6 (72), 34-39 [in Ukrainian].

8. Marques, L., Zheng, L., Poulakis, N., Guzman, J., & Costabel U. (1999). Pentoxifylline inhibits TNF- $\alpha$  production from human alveolar macrophages. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159, 2, 508-511.

9. Yang, S., Zhou, M., Koo, D., & Wang, P. (1999) Pentoxifylline prevents the transition from the hyperdynamic to hypodynamic response during sepsis. *Am. J. Heart and Circulatory Physiology*, 277 (3), H1036-H1044.

10. Zharinkova, V., Igrunova, K., Bodretskaia, L., Butinets, Zh., Benkovskaia, I., & Yakovlev B. (2014). Pentoksifillin v lechenii bolnikh pozhilogo vozrasta s koronarogennoi khronicheskoi serdechnoi nedostatochostiui [Pentoxifillin in treatment of patients of old age with chronic coronarogenic heart insufficiency]. *Ukrainskii medychnyi chasopys – Ukrainian Medical Journal*, 6, 101-105 [in Russian].

Отримано 10.01.17

УДК 618.333-007-053.1-036  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.1.7560

©С. Р. Галич, Д. М. Щурко, М. І. Щурко, О. М. Каланжова  
Одеський національний медичний університет

## ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ЗАГРОЗИ АНТЕНАТАЛЬНОЇ ЗАГИБЕЛІ ПЛОДА ПРИ ВРОДЖЕНИХ ВАДАХ РОЗВИТКУ

**Мета дослідження** – прослідкувати динаміку внутрішньоутробного тенатогенезу плодів із вродженими вадами розвитку. Динаміку внутрішньоутробного тенатогенезу було прослідковано у 24-х внутрішньоутробних плодів, які мали вроджені вади розвитку.

**Матеріали та методи.** Цим пацієнткам щоденно здійснювали доплерометрію кровоплину в маткових артеріях, пупковій артерії і середньомозковій артерії та низькочастотну п'єзоелектричну тромбоеластографію із моменту реєстрації загрозливої ознаки та до моменту констатації внутрішньоутробної загибелі плода. Визначали коефіцієнти кореляції за методом Спірмена між кількісними показниками та вірогідністю антенатальної загибелі плода.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз отриманих даних показав, що при порушеннях кровоплину виключно у матковій артерії ризик антенатальної загибелі плода відсутній. При порушеннях кровоплину у пупковій артерії та поєднанні цих порушень із гіперкоагуляцією висока вірогідність настання антенатальної загибелі плода впродовж від 2–3-х до 7–14-ти днів. Найвищий ризик антенатальної загибелі плода впродовж 2–4-х год обумовлений порушенням кровоплину у середньомозковій артерії на тлі гіперкоагуляції та пригнічення фібринолізу.

На основі оцінки показників кровоплину в судинах фетоплацентарного комплексу та гемостазу методом низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії у вагітних із вродженими вадами розвитку плода, поєднаних із плацентарною дисфункцією, було розроблено метод прогнозування ризику антенатальної загибелі плода, який полягає в оцінці стану гемодинаміки внутрішньоутробного плода (доплерометрія) із одночасним дослідженням за допомогою низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії. При констатації порушень кровоплину в артеріях пуповини чи (та) середньомозковій артерії, поєднаних із гіперкоагуляцією та пригніченням фібринолізу, рекомендовано термінове розродження впродовж доби.

**Висновок.** Запропонований алгоритм ведення вагітності, обстеження та розродження приводить до відсутності антенатальної загибелі плода, зниження показника перинатальної смертності, перинатальної захворюваності.

**Ключові слова:** вроджені вади розвитку; антенатальна загибель плода; доплерометрія; система гемостазу.

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ УГРОЗЫ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ

**Цель исследования** – проследить динамику внутриутробного тенатогенеза плодов с врожденными пороками развития. Динамику внутриутробного тенатогенеза было прослежено в 24-х внутриутробных плодов, которые имели врожденные пороки развития.

**Материалы и методы.** Этим пациенткам ежедневно осуществляли доплерометрию кровотока в маточных артериях, пупочной артерии и среднемозговой артерии и низкочастотную пьезоэлектрическую тромбоеластографию с момента регистрации угрожающего признака и до момента констатации внутриутробной гибели плода. Определяли коэффициенты корреляции по методу Спирмена между количественными показателями и вероятностью антенатальной гибели плода.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Анализ полученных данных показал, что при нарушениях кровотока исключительно в маточной артерии риск антенатальной гибели плода отсутствует. При нарушениях кровотока в пупочной артерии и сочетании этих нарушений с гиперкоагуляцией высокая вероятность наступления антенатальной гибели плода в течение от 2–3-х до 7–14-ти суток. Самый высокий риск антенатальной гибели плода в течение 2–4-х часов обусловлен нарушением кровотока в среднемозговой артерии на фоне гиперкоагуляции и угнетения фибринолиза.

На основе оценки показателей кровотока в сосудах фетоплацентарного комплекса и гемостаза методом низкочастотной пьезоэлектрической тромбоеластографии у беременных с врожденными пороками развития плода, сопряженных с плацентарной дисфункцией, был разработан метод прогнозирования риска антенатальной гибели плода, который заключается в оценке состояния гемодинамики внутриутробного плода (доплерометрия) с одновременным исследованием с помощью низкочастотной пьезоэлектрической тромбоеластографии. При констатации нарушений кровотока в артериях пуповины или (и) среднемозговой артерии, сочетанных с гиперкоагуляцией и угнетением фибринолиза, рекомендуется срочное родоразрешение в течение суток.

**Вывод.** Предложенный алгоритм ведения беременности, обследования и родоразрешения приводит к отсутствию антенатальной гибели плода, снижению показателю перинатальной смертности, перинатальной заболеваемости.

**Ключевые слова:** врожденные пороки развития; антенатальная гибель плода; доплерометрия; система гемостаза.

## PROGNOSTIC CRITERIA OF THE THREAT OF ANTENATAL FETUS DEATH IN THE CONGENITAL DEVELOPMENT PERILS

**The aim of the study** – to monitor the dynamic tenatogenesis of intrauterine fetuses with birth defects. The dynamics of fetal tenatogenesis was observed in 24 fetus that had congenital defects.

**Materials and Methods.** These patients undergo daily Doppler velocimetry in the uterine arteries, umbilical artery and mesencephalic arteries and low-frequency piezoelectric thromboelastography from the date of registration and threatening signs until the statement of intrauterine fetal death. We determined the correlation coefficients between the method of Spearman and quantitative indicators likely antenatal fetal death.

**Results and Discussion.** Analysis of the data showed that only flow disturbances in uterine the artery risk of antenatal fetal death is absent. In violation of blood flow in the umbilical artery and the combination of these disorders of hypercoagulation high

probability of antenatal fetal death over from 2–3 to 7–14 days. The highest risk antenatal of fetal death within 2-4 hours due to violation of blood flow in the medium cerebral artery against the background of a hypercoagulable state and inhibition of fibrinolysis.

Based on the performance evaluation of blood flow in vessels fetoplacental complex and hemostasis by low-frequency piezoelectric thromboelastography in pregnant women with congenital malformations of the fetus, combined with placental dysfunction, we developed a method of forecasting risk antenatal fetal death, which is the assessment of hemodynamics fetus (Doppler) with simultaneous study of low frequency piezoelectric thromboelastography. In finding violations of blood flow in the umbilical artery, or (and) medium cerebral artery combined with hypercoagulation and inhibition of fibrinolysis, recommended urgent accouchement throughout the day.

**Conclusions.** The proposed algorithm of pregnancy, delivery and examination leads to a lack of antenatal fetal death, perinatal decrease of mortality, perinatal morbidity.

**Key words:** congenital malformations; antenatal fetal death; Doppler velocimetry;

**ВСТУП.** Проблема антенатальної загибелі плода (АЗП) продовжує залишатись актуальною, соціально значимою та недостатньо вивченою. Антенатальні втрати є всесвітньою проблемою [1]. У зв'язку із розвитком перинатальної медицини та удосконаленням перинатальної служби частота перинатальних втрат дещо знизилася у другій половині ХХ століття [2]. За останні роки в усьому світі значно зменшився показник перинатальної смертності, однак АЗП залишається високою і становить більше від 50 % в структурі перинатальних втрат [3].

В умовах зміни демографічної ситуації в Україні, а також зниження народжуваності, збереження кожної вагітності та народження здорової дитини є одним із основних завдань медичної служби. На цьому тлі АЗП продовжує вносити суттєвий вклад у структуру перинатальної смертності в Україні, де сягає 77,9 % та не має тенденції до зниження [4]. Така частота цієї патології дає привід до вивчення її чинників, патогенетичних механізмів, пошуку прогностичних та профілактичних заходів. А це можливо лише із урахуванням як особливостей преморбідного фону, так і менеджменту прегавідарного періоду [5].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – прослідкувати динаміку внутрішньоутробного танатогенезу плодів із вродженими вадами розвитку.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Динаміку внутрішньоутробного танатогенезу було прослідковано у 24-х внутрішньоутробних плодів, які мали вроджені вади розвитку. Цим пацієнткам щоденно здійснювали доплерометрію кровоплину в маткових артеріях (МА), пупкової артерії (ПА), середньомозкової артерії (СМА) і аорті плода (АП) та низькочастотну п'єзоелектричну тромбоеластографію (НПТЕГ) із моменту реєстрації загрозової ознаки та до моменту констатації внутрішньоутробної загибелі плода. Усі матері дітей відмовились від

термінового розродження внаслідок наявності летальних ВВР, про що були отримані відповідні інформовані відмови. Додатково було враховано час, який пройшов із моменту реєстрації того чи іншого порушення (кровоплину чи гемокоагуляції) до констатації антенатальної загибелі плода.

Визначали коефіцієнти кореляції за методом Спірмена між кількісними показниками та вірогідністю АЗП. Отримані дані дозволили визначити етапність та тривалість порушень кровоплину, виразність порушень коагуляції, які асоційовані із критичним станом плода та надзвичайно високим ризиком його загибелі, притаманним ВВР плода.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Аналіз отриманих даних показав (табл. 1), що при порушеннях кровоплину виключно у МА ризик АЗП відсутній ( $r=0,00$ ). При порушеннях кровоплину у ПА та поєднанні цих порушень із гіперкоагуляцією висока вірогідність настання АЗП упродовж від 2–3-х до 7–14-ти діб ( $r=0,52$  та  $r=0,56$  відповідно).

Ризик антенатальної загибелі плода впродовж 24-х год зростає за умови порушень кровоплину у ПА та АП ( $r=0,82$ ), а також при порушеннях кровоплину в ПА та СМА ( $r=0,69$ ). Поєднання порушень кровоплину в ПА з гіперкоагуляцією та пригніченням фібринолізу збільшує вірогідність настання АЗП упродовж 2–3-х діб ( $r=0,78$ ).

Найвищий ризик АЗП упродовж 2–4-х год обумовлений порушенням кровоплину в СМА на тлі гіперкоагуляції та пригніченням фібринолізу.

На основі оцінки показників кровоплину в судинах ФПК та гемостазу методом НПТЕГ у вагітних із ВВР плода, поєднаних із плацентарною дисфункцією (ПД), було розроблено метод прогнозування ризику АЗП, який полягає в оцінці стану гемодинаміки внутрішньоутробно-

Таблиця 1. Тривалість та етапність порушень кровоплину та коагуляції при загрози антенатальної загибелі плода у вагітних із ВВР та ПД

Показник	Коефіцієнт кореляції ( $r > 0,99$ %)	Тривалість	Ризик антенатальної загибелі плода
Порушення кровоплину в МА ізольовані	$r=+0,00$	Більше від 14 діб	Відсутній
Порушення кровоплину в ПА ізольовані	$r=+0,52$	7–14 діб	Вірогідний
Порушення кровоплину в ПА та АП	$r=+0,82$	24 год	Високий
Порушення кровоплину в ПА та СМА	$r=+0,69$	24 год	Високий
Порушення кровоплину в ПА та гіперкоагуляція	$r=+0,56$	2–3 доби	Вірогідний
Порушення кровоплину в ПА, гіперкоагуляція та пригнічення фібринолізу	$r=+0,78$	2–3 доби	Високий
Порушення кровоплину в СМА, гіперкоагуляція, пригнічення фібринолізу	$r=+0,98$	2–4 год	Максимальний



го плода (доплерометрія) із одночасним дослідженням НПТЕГ. При констатації порушень кровоплину в АП чи (та) СМА, поєднаному із гіперкоагуляцією та пригніченням фібринолізу, рекомендовано термінове розродження впродовж доби.

При порушенні кровоплину в ПА та гіперкоагуляції показано розродження впродовж 2–3-х діб, що дає можливість здійснити профілактику синдрому дихальних розладів кортикостероїдами в терміні вагітності до 34-х тижнів.

За умови нормальних показників НПТЕГ та порушень кровоплину в ПА безпечно підготувати внутрішньоутробну дитину до народження впродовж 7-ми діб.

Таким чином, у випадках поєднання ВВР плода із ПД та виникнення порушень кровоплину визначення часу розродження має здійснюватися на підставі виключно порушень у СМА та може бути прогностичним чинником АЗП.

Проведено аналіз ефективності запропонованого алгоритму ведення вагітності, обстеження та розродження вагітних із ВВР плода (рис. 1).

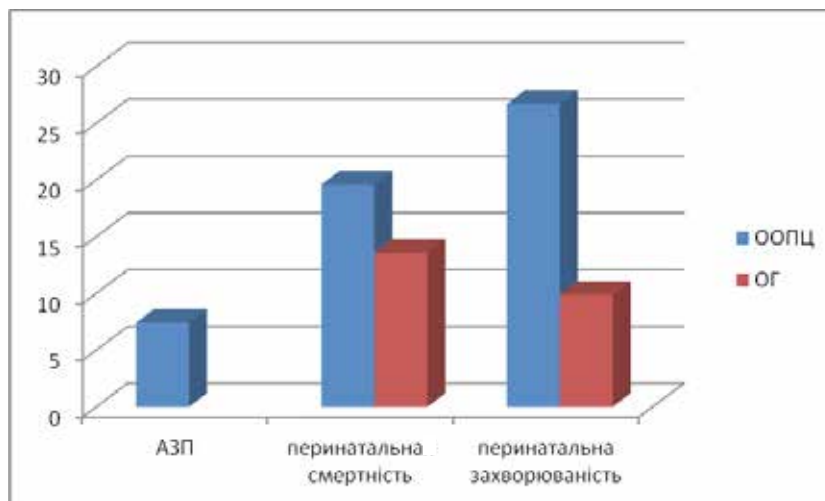


Рис. 1. Ефективність алгоритму ведення вагітності, обстеження та розродження при ВВР плода.

**ВИСНОВКИ.** Запропонований алгоритм ведення вагітності, обстеження та розродження приводить до відсутності антенатальної загибелі плода, зниження показника перинатальної смертності у 1,4 раза, перинатальної захворюваності по окремих групах захворюваності (по-

логова травма, внутрішньоутробна гіпоксія та асфіксія, дихальні розлади) – у 2,7 раза.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Даний метод може використовуватися для зменшення перинатальної захворюваності та смертності.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Туманова В. А. Проблемы антенатальных потерь / В. А. Туманова, И. В. Барина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 5. – С. 39–45.
2. Goldenberg R. L. Commentary: reducing the world's stillbirths / R. L. Goldbery, E. M. MacClure, J. M. Belizan // BMC Pregnancy Stillbirth. – 2009. – № 7. – Suppl. 1. – P. 1.
3. Silver P. H. Fetal death / P. H. Silver // Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 109, № 1. – P. 153–167.

4. Хоменко В. А. Антенатальная гибель плода: чем отличаются такие беременности? / В. А. Хоменко, О. А. Безуглая, И. А. Могилевкина // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 2. – С. 201–203.

5. Нікогосян Л. Р. Аналіз частоти антенатальної загибелі плоду у вагітних в Одеському регіоні за 2011–2015 роки / Л. Р. Нікогосян // Запорозький медичинський журнал. – 2012. – № 6 (75). – С. 8–9.

#### REFERENCES

1. Tumanova, V.A., & Barinova, I.V. (2009). Problemy antenatalnykh poter [Problems of antenatal losses]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa – Russian Journal of the Obstetrician-Gynecologist*, 5, 39-45 [in Russian].
2. Goldenberg, R.L., Goldbery, R.L., MacClure, E.M., & Belizan, J.M. (2009). Commentary: reducing the world's stillbirths. *BMC Pregnancy Stillbirth*, 7, (1), 1.
3. Silver, P.H. (2007). Fetal death. *Obstet. Gynecol.*, 1, (109), 153-167.
4. Khomenko, V.A., Bezuglaya, I.A., & Mogylevkina, I.A.

- (2012). Antenatalnaya gibel ploda: chem otlichayutsa takie beremennosti? [Antenatal fetal death: how do these pregnancies differ?]. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik – Tavrisheskiy Medico-Biological Journal*, 2, (5), 201-203 [in Russian].

5. Nigogosyan, L.R. (2012). Analiz chastoty antenatalnoi zahybeli plodu u vahitnykh v Odeskomu rehioni za 2011–2015 roky [Analysis of frequency of antenatal fetus death in pregnant women in Odesa region for 2011–2015]. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal – Zaporozhye Medical Journal*, 6, (75), 8-9 [in Ukrainian].

Отримано 06.02.17

©О. П. Гнатко<sup>1</sup>, Н. Г. Скурятіна<sup>1</sup>, Т. А. Бережна<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

<sup>2</sup>ККЛ ЗТ № 2 Філія «ЦОЗ» ПАТ «Укрзалізниця», Київ

## КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТАНУ СЛИЗОВОЇ ШИЙКИ МАТКИ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

**Мета дослідження** – провести аналіз результатів комплексної оцінки стану шийки матки у здорових жінок протягом вагітності.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 76 здорових жінок, які були взяті на облік з приводу вагітності без патологічних змін шийки матки віком від 23 до 35 років. Контрольну групу склали 30 здорових невагітних жінок репродуктивного віку. Крім загальноклінічного обстеження, проводили кольпоскопічне, цитологічне та мікробіологічне дослідження, визначали рівень показників місцевого імунітету (імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G та sIgA) в I, II та III триместрах вагітності.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Показано, що під час вагітності відбуваються фізіологічні зміни слизової шийки матки, які встановлені за результатами досліджень. При кольпоскопічному дослідженні: посилення васкуляризації (14,5 %), набряк епітелію (14,5 %), зміщення стику епітелію в бік ектоцервіксу (15,8 %), децидуоз (7,9 %), німі йоднегативні зони (з II триместру вагітності у 15,8 %). Частота і характер виявлення даних змін зростала з пролонгацією вагітності. При цитологічному дослідженні виявлено наявність цитолізу клітин, переважання клітин проміжних шарів, ознак запалення (14,5 %) і гіперкератозу (у 10,5 % жінок з II триместру), частота яких зростала до III триместру вагітності. При вивченні показників місцевого імунітету відмічено підвищення рівня IgA ((48,2±0,92) г/л) та sIgA ((16,7±0,73) г/л) в піхво-цервікальних змивах у III триместрі вагітності порівняно з I і II триместрами (p<0,05), що свідчило про зростання захисних властивостей цервікального слизу перед пологами. В процесі вивчення стану шийки матки протягом вагітності виявлено дисплазію шийки матки легкого ступеня в III триместрі у 1 (1,3 %) пацієнтки при кольпоскопії і у 2 (2,6 %) – при цитологічному дослідженні.

**Висновки.** Комплексна оцінка стану слизової шийки матки у жінок із незміненою шийкою матки показала, що під час вагітності відбуваються зміни, які є наслідком гестаційної перебудови під впливом гормональних, метаболічних та імунологічних процесів, що притаманні фізіологічній вагітності. Проведення і правильне трактування результатів кольпоскопічного, цитологічного, імунологічного скринінгу у вагітних щодо виключення підозри на наявність передракових та злоякісних процесів шийки матки дозволяють своєчасно встановити патологічний процес і забезпечити адекватне лікування.

**Ключові слова:** шийка матки; вагітність; кольпоскопія; цитологічне дослідження.

### КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ ШЕЙКИ МАТКИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

**Цель исследования** – провести анализ результатов комплексной оценки состояния шейки матки у здоровых женщин на протяжении беременности.

**Материалы и методы.** Под наблюдением состояло 76 здоровых женщин, которые были взяты на учет по беременности без патологических изменений шейки матки в возрасте 23–35 лет. Контрольную группу составили 30 здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста. Кроме общеклинического обследования, проводилось кольпоскопическое, цитологическое и микробиологическое исследование, определение уровня показателей местного иммунитета (иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G и sIgA) в I, II и III триместрах беременности.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Показано, что во время беременности происходят физиологические изменения слизистой шейки матки, которые установлены по результатам исследования. При кольпоскопическом исследовании: усиление васкуляризации (14,5 %), отечность эпителия (14,5 %), смещение стыка эпителия в сторону эктоцервикса (15,8 %), децидуоз (7,9 %), немые йоднегативные зоны (со II триместра беременности у 15,8 %). Частота выявления данных изменений возросла с пролонгацией беременности. При цитологическом обследовании выявлено наличие цитоллиза клеток, преобладание клеток промежуточных слоев, признаков воспаления (14,5 %) и гиперкератоза (со II триместра у 10,5 % женщин), частота которых увеличивалась к III триместру беременности. При изучении показателей местного иммунитета отмечено повышение уровня IgA ((48,2±0,92) г/л) и sIgA ((16,7±0,73) г/л) в вагинально-цервикальных смывах в III триместре беременности в сравнении с I и II триместрами (p<0,05), что указывало на повышение защитных свойств шейечной слизи перед родами. В процессе изучения состояния шейки матки на протяжении беременности выявлено дисплазию шейки матки легкой степени в III триместре у 1 (1,3 %) пациентки при кольпоскопии и у 2 (2,6 %) – при цитологическом исследовании.

**Выводы.** Комплексная оценка состояния слизистой шейки матки у женщин с неизменной шейкой матки показала, что во время беременности происходят изменения, которые являются следствием гестационной перестройки под влиянием гормональных, метаболитических и иммунологических процессов, присущих физиологической беременности. Проведение и правильная трактовка результатов кольпоскопического, цитологического, иммунологического скрининга у беременных относительно исключения подозрения на наличие предраковых и злокачественных процессов шейки матки позволяют своевременно установить патологический процесс и обеспечить адекватное лечение.

**Ключевые слова:** шейка матки; беременность; кольпоскопия; цитологическое обследование.

### COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF CERVICAL MUCOSA DURING PREGNANCY

**The aim of the study** – to analyze the results of a comprehensive assessment of the cervix in healthy women during pregnancy.

**Materials and Methods.** 76 healthy women registered for pregnancy without cervical lesions (age from 23 to 35 years) were observed. The control group consisted of 30 healthy non-pregnant women of reproductive age. In addition to general clinical

examination colposcopic, cytological and microbiological studies were conducted, the level of local immunity (immunoglobulin (Ig) class A, M, G and sIgA) were measured in I, II and III trimesters of pregnancy.

**Results and Discussion.** The study proved that during pregnancy there are physiological changes in cervical mucosa. During colposcopy increased vascularization (14.5 %), epithelial edema (14.5 %), epithelial junction off set towards ectocervix (15.8 %), leucoplakia (7.9 %), dumb iodine-negative zones (in 15.8 % from the second trimester) were found. The frequency of these changes was increased with the course of pregnancy. Cytological study revealed the presence of cytolysis cells, prevalence of intermediate cell layers, signs of inflammation (14.5 %) and hyperkeratosis (10.5 % from the second trimester). The frequency of these events increased up to the third trimester. The study of local immunity parameters revealed marked increase of IgA ( $48.2 \pm 0.92$  g/L) and sIgA ( $16.7 \pm 0.73$  g/L) in vaginal-cervical flushing in the third trimester compared to the first and second trimesters ( $p < 0.05$ ), indicating an increase in the protective properties of cervical mucosa before delivery. When the cervical mucosa was studied during pregnancy, mild cervical dysplasia was detected in the third trimester in 1 (1.3 %) patient with colposcopy and in 2 (2.6 %) with cytology.

**Conclusions.** A comprehensive assessment of the cervical mucosa in women with unchanged cervix showed that during pregnancy there are changes related to gestational remodelling influenced by hormonal, metabolic and immunological processes which are inherent to physiological pregnancy. Performance and correct interpretation of colposcopic, cytological, immunological screening results in pregnancy to exclude suspected precancerous and malignant cervical processes allows to detect the pathological process timely and to provide adequate treatment.

**Key words:** cervix; pregnancy; colposcopy; cytology.

**ВСТУП.** Патологія шийки матки становить 25–45 % від усіх гінекологічних захворювань [1]. Впровадження скринінгових програм щодо обстеження шийки матки у невагітних жінок у багатьох розвинутих країнах сприяло своєчасному виявленню доброякісних і передпухлинних станів шийки матки та їх адекватному лікуванню, що є основним напрямком у профілактиці раку шийки матки. На думку багатьох дослідників, саме результати скринінгових досліджень дозволяють формувати групи ризику для спостереження та проведення лікувально-профілактичних заходів [1–3]. Особливо важливим є визначення груп ризику серед жінок репродуктивного віку на прегравідарному етапі для проведення ранньої діагностики патологічних змін шийки матки і попередження ускладнень, які можуть виникнути під час вагітності.

На сьогодні відповідно до регламентуючих документів та наказів МОЗ України всі вагітні при постановці на облік з приводу вагітності проходять повне обстеження шийки матки, яке включає кольпоскопію, цитологічне обстеження, інфекційний скринінг (TORCH-комплекс). За результатами обстеження формуються групи ризику, за якими здійснюється контроль, проводиться профілактика і своєчасно вирішується питання щодо тактики ведення вагітності та методу розродження [2].

В організмі вагітної жінки відбуваються зміни в усіх органах і системах, у тому числі і в шийці матки – важливій анатомічній та функціональній структурі, яка існує під час вагітності для утримання плода в порожнині матки до його народження [4, 5]. Функціональний стан шийки матки забезпечується нормальною клітинною структурою епітелію, адекватними обмінними та проліферативними процесами під час вагітності, відсутністю активації патогенної мікрофлори піхви й цервікального каналу [2, 6].

Функціональні зміни під час вагітності відбуваються в різних шарах шийки матки. В стромі спостерігається деструкція колагенових волокон з одночасним накопиченням глікопротеїнової субстанції. Утворюються нові кровоносні судини, збільшується матковий кровотік для підтримки росту плода. Строма інфільтрується лейкоцитами, лімфоцитами та нейтрофілами [1, 2].

Наслідком цих змін при вагітності є збільшення в розмірах, розм'якшення, гіперваскуляризація, зміна кольору шийки матки [1].

У багатшаровому плоскому епітелії піхвової частини шийки матки під час вагітності з'являється велика кількість клітин, які діляться з порушенням диференціації. Слизова оболонка цервікального каналу гіпертрофується за рахунок збільшення в розмірах клітин циліндричного епітелію і посилення в них процесів слизовиділення, що перешкоджає проникненню патогенної мікрофлори. За рахунок гіпертрофії резервних клітин утворюються поліпоподібні вирости. На окремих ділянках має місце метаплазія циліндричного епітелію в багатшаровий плоский [1, 3, 7, 8].

Гормональні зміни, до яких чутливий епітелій цервікального каналу, призводять під час вагітності до гіпертрофії шийки матки і змін її структури. Внаслідок цього місце стику багатшарового плоского і циліндричного епітелію зміщується у більшості вагітних з цервікального каналу на піхвову частину шийки матки, утворюється так звана зона «ектопії вагітності», яка представлена гіпертрофованим циліндричним епітелієм з набряком і васкуляризацією сосочків [1, 3, 7, 8].

Варіантом норми у вагітних жінок є децидуоз: екзофітне розростання децидуальної тканини на шийці матки і в цервікальному каналі. Виділяють дві форми децидуозу: пухлиноподібну і поліпоподібну. Пухлиноподібний децидуоз має вигляд підвищення світло-рожевого або жовтуватого кольору з великою кількістю судин. Поліпоподібна форма децидуозу зустрічається частіше і має вигляд поліпа великих розмірів з дрібними судинами [1, 3, 7].

З огляду на фізіологічну проліферацію епітелію, активну секрецію, набряк, посилену васкуляризацію, а іноді і децидуальну інфільтрацію, оцінка змін шийки матки під час вагітності може бути утрудненою, що потребує знань характеристик стану шийки матки у вагітних, динамічного спостереження та додаткових методів обстеження.

Захворювання шийки матки, що виникають до/або під час вагітності, можуть впливати на перебіг вагітності і пологів. Частота патологічних змін шийки матки у вагітних складає 80 % [3]. За даними літератури, в структурі захворювань шийки матки екзо- і ендочервіцити становлять 76–90 %, дисплазії – 33 %, ектопії – 22–25 %, поліпоподібні утворення – 10 % [3, 4, 9].

Вагітність як фізіологічний стан із властивими їй специфічними особливостями метаболізму та імунного

статусу може мати несприятливий (стимулюючий) вплив на клінічний перебіг патологічних станів шийки матки, що може обумовлювати виникнення раку. Поєднання вагітності і раку шийки матки у всьому світі складає 0,45–3,1 % [3, 5, 9] і є небезпекою не тільки для вагітної, а й для плода [3]. Клінічними спостереженнями доведено, що своєчасне виявлення та лікування патології шийки матки має суттєве значення в збереженні репродуктивного здоров'я жінки і профілактиці раку шийки матки [1, 3, 5].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – провести аналіз результатів комплексної оцінки стану шийки матки у здорових жінок протягом вагітності.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Під спостереженням перебувало 76 здорових жінок, які були взяті на облік з приводу вагітності без патологічних змін шийки матки віком від 23 до 35 років. Критеріями включення в дослідження були: репродуктивний вік пацієнтки, вагітність малого терміну, відсутність гінекологічних та соматичних захворювань. Критерії виключення – наявність посилення на патологію шийки матки до вагітності. Контрольну групу склали 30 здорових невагітних жінок репродуктивного віку.

Обстеження кожної жінки, крім загальноклінічних методів досліджень відповідно до наказу МОЗ України № 417, включало кольпоскопічне, цитологічне та мікро-біологічне дослідження.

При кольпоскопічному дослідженні оцінювали стан епітелію і стикування різних його типів, рельєф поверхні шийки матки, стан підлеглої сполучної тканини. Розширена кольпоскопія включала огляд та оцінку стану піхвової частини шийки матки, піхви та вульви при збільшенні в 7–30 разів з використанням низки епітеліальних тестів для визначення реакції тканини у відповідь на обробку розчином Люголя і 3 % оцтової кислоти.

Проведення розширеної кольпоскопії дозволяє не тільки визначити стан епітелію та судин, стан стикування епітелію шийки матки і цервікального каналу, а й виділити наявність патологічних вогнищ та їх межі, що дозволяє правильно, при необхідності, визначити місце біопсії, вибрати найбільш безпечні методи лікування для збереження максимального об'єму шийки матки, особливо у жінок, що не народжували.

Проста та розширена кольпоскопія з використанням тестів з 3–5 % розчином оцтової кислоти і 3 % водним розчином Люголя (проба Шиллера) проводилась на апараті МК-200 (Україна).

Цитологічне дослідження є скринінговим методом у програмах профілактики раку шийки матки. Цитологічне дослідження мазків із цервікального каналу і шийки матки оцінювали за Папаніколау (Pap-smear-test).

Інфекційний скринінг включав результати оцінки мазків на ступінь чистоти при бактеріоскопічному дослідженні, метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР-діагностику), культуральний метод для ідентифікації мікрофлори та визначення чутливості до антибіотиків [10]. Для виявлення уреаплазм та мікоплазм застосовували тест-систему Mucorplasma DUO. Хламідії та вірус папіломи людини (ВПЛ) виявляли методом ПЛР. Крім того, в пробах крові визначали наявність антитіл до хламідій, вірусів групи герпесу I–II типів і цитомегаловірусу.

На сьогодні доведено, що місцевий імунітет відіграє важливу роль у захисті нижнього відділу статевих шляхів жінки, особливо під час вагітності. Для оцінки показників

місцевого імунітету використовували змиви з піхви і шийки матки. Рівень імуноглобулінів (Ig) класів A, M, G та IgA визначали у твердофазовому ІФА з використанням тест-систем виробництва «Вектор-Вест» (Росія).

Кольпоскопічне, цитологічне дослідження та визначення показників місцевого імунітету проводили в I, II та III триместрах вагітності.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою стандартних програм статистичного аналізу (GraphPad Insstant, Stastica for Windows v.7.0, Microsoft Excel 2003 та ін.), оцінюючи вірогідність на рівні значимості не менше 95 % ( $P \leq 0,05$ ) та за допомогою критерію t Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Середній вік жінок основної групи становив (27,7±2,1) року, контрольної – (26,8±1,8) року. В процесі обстеження встановлено, що в анамнезі більшість жінок основної групи – 71 (93,4 %) мали своєчасне настання менархе, ранній початок статевого життя мала 21 (27,6 %) пацієнтка. В контрольній групі, відповідно, – 28 (93,3 %) і 9 (30,0 %). Першонароджуваних серед жінок основної групи було 55 (72,4 %), повторнонароджуваних – 21 (27,6 %). З числа обстежених жінок вагітність раніше мали: в основній групі – 31 (40,8 %), в контрольній групі – 13 (43,3 %). Вагітності закінчились пологами у 21 (27,6 %) жінки основної групи і у 8 (26,7 %) контрольної групи, штучними абортами – у 14 (18,4 %) і 5 (16,7 %) відповідно.

За результатами комплексного обстеження визначеного контингенту пацієнток було встановлено, що з I триместру у вагітних відмічаються зміни, які відображають перебудову даного відділу статевих шляхів до гестаційного періоду.

При огляді в дзеркалах у пацієнток основної групи, на відміну від жінок контрольної групи, відмічались зміни піхви і шийки матки, характерні для вагітності. Слизова піхви на ранніх термінах мала темно-синій колір і з пролонгацією вагітності набувала синьо-багряного відтінку. Спостерігались набряк слизової оболонки піхви, складчастість стінок. Ціаноз слизової шийки матки відмічено у всіх жінок, гіпертрофію шийки матки – у 11 (14,5 %), незначне зянення зовнішнього вічка – у 52 (68,4 %), фізіологічну ектопію – у 12 (15,8 %), децидуоз – у 6 (7,9 %).

При проведенні простої кольпоскопії у пацієнток основної групи відмічено гіпертрофію і ціаноз шийки матки, чіткий і виразний судинний малюнок, незначне зянення зовнішнього вічка. Кількість вивідних проток і розміри функціонуючих залоз збільшується. При фізіологічній ектопії виявлено посилену васкуляризацію сосочків, які з пролонгацією вагітності подовжувались, мали яскраво-рожевий колір і нагадували поліпоподібні розростання. Після тесту з 3 % розчином оцтової кислоти набряк і розширення судин майже повністю зникали.

Протягом вагітності у 63 (82,9 %) жінок спостерігались зміни цервікального слизу, який ставав в'язким і мутним білого або жовтуватого кольору. В більшості випадків (92,1 %) виникали труднощі з його видаленням при пробі з 3 % розчином оцтової кислоти.

При пробі Шиллера (з 3 % розчином Люголя) у більшості вагітних відмічено інтенсивне забарвлення слизової оболонки шийки матки в темно-коричневий колір. З II триместру у 12 (15,8 %) вагітних спостерігались йоднегативні ділянки по всій поверхні шийки матки. Нечіткі межі

між зоною трансформації і йодпозитивною слизовою оболонкою шийки матки можуть свідчити про доброякісні фізіологічні зміни.

З ранніх термінів відмічено наявність децидуозу шийки матки, частота якого зростала з пролонгацією вагітності. При простій кольпоскопії ділянки децидуозу мали вигляд вузлових утворень з посиленою васкуляризацією і аморфною поверхнею у вигляді шароподібних або поліподібних розростань жовтувато-рожевого кольору. У 2 (2,6 %) пацієнток децидуоз мав вигляд незначного підвищення навколо вивідних проток залоз.

Фізіологічні зміни шийки матки протягом вагітності при кольпоскопічному дослідженні представлені в таблиці 1.

З даних таблиці видно, що частота виявлених змін зростала з пролонгацією вагітності. Німі йоднегативні зони відмічено лише в II і III триместрах.

У 1 (1,3 %) жінки основної групи при розширеній кольпоскопії в III триместрі виявлено ділянки ніжної мозаїки.

У жінок контрольної групи при проведенні простої кольпоскопії шийка матки була вкрита багат шаровим плоским епітелієм, який мав гладку, блискучу поверхню світло-рожевого кольору з нижнім судинним малюнком. При обробці розчином оцтової кислоти багат шаровий плоский епітелій ставав блідим, при пробі Шиллера – рівномірно забарвлювався в темно-коричневий колір.

Цитологічними особливостями незмінної шийки матки під час вагітності була наявність реактивних змін у мазках. Відмічено наявність цитолізу клітин, переважання клітин проміжних шарів, гіперкератозу, ознак запалення (табл. 2).

З представлених даних видно, що запальний тип цитологічного мазка виявлявся у незначної частини жінок, його частота зростала до III триместру вагітності. Цитологічні ознаки папіломавірусної інфекції (койолоцити) діагностовано у 4 (5,3 %) вагітних лише в III триместрі. Гіпер- і паракератоз виявлено в II і III триместрах. У 1 (1,3 %) вагітної в II триместрі та у 2 (2,6 %) – в III триместрі виявлено дисплазію легкого ступеня при цитологічному дослідженні. Всі пацієнтки контрольної групи мали цитологічні мазки I типу (без особливостей).

У вагітних в I триместрі та жінок контрольної групи при бактеріоскопічному дослідженні відмічено II ступінь чистоти піхви. III ступінь чистоти піхви визначався у 5

(6,6 %) вагітних в II триместрі і у 6 (7,9 %) – в III триместрі, що потребувало проведення санації піхви. Результати мікробіологічних досліджень показали, що в жінок основної групи виявлялись представники умовно-патогенної мікрофлори (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*) у низькому мікробному числі (<10<sup>4</sup> КОЕ/г) – у 9 (11,8 %), у 7 (9,2 %) і у 14 (18,4 %) пацієнток відповідно. У жінок контрольної групи вказані збудники визначались у 3 (10,0 %), у 1 (3,3 %) і у 4 (13,3 %) відповідно. *Gardnerella vaginalis* у високому мікробному числі (>10<sup>4</sup> КОЕ/г) діагностована у 2 (2,6 %) вагітних в II триместрі і у 3 (3,9 %) – в III триместрі. *Mycoplasma hominis* у високому мікробному числі (>10<sup>4</sup> КОЕ/г) виявлялась у 2 (2,6 %) вагітних в II триместрі і у 1 (1,3 %) – в III триместрі. Віруси виявлено у 12 (15,8 %) жінок основної групи: вірус папіломи людини низького онкогенного ризику (типи 6, 11) – у 4 (5,3 %), IgM до вірусу простого герпесу 1-2 типів – у 5 (6,6 %) та цитомегаловірусу – у 3 (3,9 %). У 1 (1,3 %) вагітної жінки в III триместрі виявлено ВПЛ 33 типу. Віруси у жінок контрольної групи не визначались. Аналіз бактеріологічного дослідження показав, що у 54 (71,1 %) вагітних в I триместрі і у 25 (83,3 %) – контрольної групи переважали лактобактерії та біфідумбактерії. Представники неспецифічної мікрофлори (*E. coli*, *St. aureus*, *St. epidermalis*, *Enterococcus faecalis*) у низькому мікробному числі (<10<sup>3</sup> КОЕ/г) виявлялись у 11 (14,5 %) жінок основної групи і у 5 (16,7 %) – контрольної групи. Гриби роду *Candida* діагностовано у 8 (10,5 %) вагітних в II триместрі і у 11 (14,5 %) – в III триместрі. Проведення мікробіологічного дослідження в різні терміни вагітності дозволило виявити патогенні збудники і своєчасно провести санацію.

Таким чином, комплексна оцінка стану шийки матки протягом вагітності може допомогти своєчасно виявити патологічні зміни шийки матки і сформувані групи ризику по розвитку передракових захворювань і раку шийки матки.

Особлива роль у захисті органів, що стоять на межі із зовнішнім середовищем, належить місцевому імунітету. Результати дослідження стану гуморальної ланки місцевого імунітету слизової шийки матки у вагітних у різні терміни і у здорових невагітних жінок представлені в таблиці 3.

Таблиця 1. Результати кольпоскопічної оцінки у жінок основної групи (абс. число (%))

Ознаки	Триместри вагітності		
	I триместр	II триместр	III триместр
Посилення васкуляризації	11 (14,5)	15 (19,7)	18 (23,7)
Гіпертрофія	11 (14,5)	15 (19,7)	18 (23,7)
Фізіологічна ектопія	12 (15,8)	14 (18,4)	17 (22,4)
Децидуоз	6 (7,9)	9 (11,8)	11 (14,5)
Німі йоднегативні зони	–	12 (15,8)	12 (15,8)

Таблиця 2. Результати цитологічного дослідження вагітних жінок (абс. число (%))

Ознаки	Триместри вагітності		
	I триместр	II триместр	III триместр
Гіперкератоз	–	8 (10,5)	9 (11,8)
Запальний тип	11 (14,5)	13 (17,1)	17 (22,4)
Койолоцити	–	–	4 (5,3)

Таблиця 3. Показники місцевого імунітету в обстежених жінок (M±m)

Показник	Основна група, n=76			Контрольна група, n=30
	I триместр	II триместр	III триместр	
IgG, г/л	43,8±1,56	42,6±1,34	45,1±1,78	44,6±1,43
IgM, г/л	1,9±0,96	2,6±0,72	2,1±0,67	2,2±0,76
IgA, г/л	26,7±0,89*, **, ***	35,6±0,77*, **	48,2±0,92*, ***	20,1±0,92*
sIgA, г/л	9,8±0,61*, **, ***	12,8±0,87*, **	16,7±0,73*, ***	6,4±0,53*

Примітка. Вказана достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) відносно: \* – показників в основній і контрольній групах; \*\* – показників в I і II триместрах; \*\*\* – показників в I і III триместрах.

Аналіз показників місцевого імунітету показав, що рівень IgG і IgM суттєво не відрізнявся у пацієнок основної і контрольної груп та не змінювався протягом вагітності. Що стосується IgA і sIgA, то їх рівень був достовірно ( $p < 0,05$ ) вищим у вагітних жінок порівняно з невагітними здоровими жінками. Концентрація IgA і sIgA достовірно ( $p < 0,05$ ) підвищувалась в II і, особливо, в III триместрах. Зростання рівня sIgA у вагітних в 34–39 тижнів може свідчити про підвищення захисних властивостей цервікального слизу, що сприяє перешкоджанню проникнення інфекційних чинників в епітеліальні клітини шийки матки перед пологами і запобіганню розвитку внутрішньоутробного інфікування.

**ВИСНОВКИ.** Комплексна оцінка стану слизової шийки матки у жінок з незміненою шийкою матки показала, що під час вагітності відбуваються фізіологічні зміни, які встановлені за результатами досліджень:

1. При кольпоскопічному дослідженні: посилення васкуляризації, набряк епітелію, зміщення стику епітелію в бік ектоцервіксу, німі йоднегативні зони, децидуоз. Частота і характер виявлення даних змін зростає з пролонгацією вагітності.

2. При цитологічному дослідженні: наявність цитолізу клітин; переважання клітин проміжних шарів; наявність гіперкератозу і ознак запалення, частота яких зростає до III триместру вагітності.

3. Підвищення рівня IgA та sIgA в піхво-цервікальних змивах в III триместрі вагітності, що свідчить про підвищення захисних властивостей цервікального слизу перед пологами.

Отримані результати дозволяють своєчасно і правильно проводити інтерпретацію клінічних даних при патології шийки матки у вагітних та попередити ускладнення вагітності та пологів.

Комплексне дослідження стану шийки матки протягом вагітності може допомогти своєчасно виявити патологічні зміни шийки матки і сформувані групи ризику по розвитку передракових захворювань і раку шийки матки.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Дослідити кольпоскопічні та цитологічні особливості різних патологічних станів шийки матки протягом вагітності.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Русакевич П. С. Заболевания шейки матки у беременных: диагностика, лечение, мониторинг, профилактика / П. С. Русакевич, Т. М. Литвинова. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 144 с.
2. Жабченко І. А. Особливості ведення вагітних з патологією шийки матки / І. А. Жабченко // Здоров'я України. – 2011. – Червень (Тематичний номер). – С. 16–17.
3. Зароченцева Н. В. Заболевания шейки матки при беременности (современные аспекты диагностики и тактики ведения) : автореф. дисс. на получение научной степени д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Н. В. Зароченцева. – М., 2009. – 45 с.
4. Сидорова И. С. Методы исследования шейки матки у беременных женщин / И. С. Сидорова, Д. А. Атабиева // Акушерство, гинекология, репродуктология. – 2013. – Т. 7, № 2. – С. 15–19.
5. Хафизова Н. А. Патология шейки матки у женщин с потерями беременности : автореф. дисс. на получение научной степени канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Н. А. Хафизова. – Душанбе, 2012. – 22 с.
6. House M. The cervix as biomechanical structure / M. House, S. Socrate // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2006. – № 28. – P. 745–749.
7. Роговская С. И. Практическая кольпоскопия / С. И. Роговская. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 232 с.
8. Торшина З. В. Особенности местного иммунитета у беременных с папилломавирусной инфекцией и возможности иммунокорректирующей терапии : автореф. дисс. на получение научной степени канд. мед. наук: спец. 14.01.01, 14.03.09 «Акушерство и гинекология», «Клиническая иммунология, аллергология» / З. В. Торшина. – М., 2014. – 23 с.
9. Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art / M. Origoni, S. Salvatore, A. Perino [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2014. – № 18. – P. 851–860.
10. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Т. 3 / под ред. А. И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 2001. – 544 с.

## REFERENCES

1. Rusakevich, P.S., & Litvinova, T.M. (2006). *Zabolevania sheiki matki u beremennyh: diagnostika, lechenie, monitoring, profilaktika [Cervical diseases in pregnancy: diagnosis, treatment, monitoring, prevention]*. Moscow: Meditsinskoie informatsionnoe agentstvo [in Russian].
2. Zhabchenko, I.A. (2011). *Osoblyvosti vedennia vahitnykh z patolohieiu shyiky matky [Management of pregnancy with cervical pathology]*. *Zdorovia Ukrainy – Health of Ukraine*, 16-17 [In Russian].
3. Zarochentseva, N.V. (2009). *Zabolevania sheiki matki pri beremennosti (sovremennye aspekty diagnostiki i taktiki vedeniya) [Cervical diseases in pregnancy (modern aspects of diagnostics and management)]*. *Extended abstract of Doctor's thesis*. Moscow: MONIAG [in Russian].
4. Sidorova, I.S. & Atabieva, D.A. (2013). *Metody issledovaniya sheiki matki u beremennykh zhenshchin [Methods of cervical investigation in pregnant women]*. *Akusherstvo, ginekologiya, reproduktologiya – Obstetrics, Gynecology, Reproductology*, 2 (7), 15-19 [in Russian].
5. Hafizova, N.A. (2012). *Patologiya sheiki matki u zhenshchin s poteriami beremennosti [Cervical pathology in women with recurrent losses]*. *Extended abstract of candidate's thesis*. Dushanbe: TajSI [in Russian].
6. House, M. (2006). *The cervix as biomechanical structure*. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 28, 745-749.
7. Rogovskaya, S.I. (2011). *Prakticheskaya kolposkopiya [Practical colposcopy]*. Moscow: GEOTAR-Media [In Russian].
8. Torshina, Z.V. (2014). *Osobnosti mestnogo immuniteta u beremennyh s papillomavirusnoi infektsiei i vozmozhnosti immunokorrigiruyushchei terapii [Special aspects of local immunity in pregnant women with papilloma infection and possibilities of immune correction therapy]*. *Extended abstract of candidate's thesis*. Moscow: FSBU NIIEM [In Russian].
9. Origoni, M., Salvatore, S., Perino, A., Cucinella, G., & Candiani, M. (2014). *Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art*. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 18, 851-860.
10. Karpishchenko, A.I. (2001). *Meditsinskaya laboratornaya diagnostika (programmy i algoritmy) [Medical Laboratory diagnostics (programs and algorithms)]*. S. Peterburg: Intermedika [in Russian].

Отримано 02.02.17

©О. П. Гнатко, К. М. Тишко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

## АКУШЕРСЬКІ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ

**Мета дослідження** – оцінити характер і частоту акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з ожирінням.

**Матеріали та методи.** На базі пологового будинку № 6 м. Києва був проведений ретроспективний аналіз історій пологів у вагітних з ожирінням за 2015–2016 роки. Було проаналізовано перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, стан плода і новонародженого у 100 жінок з ожирінням (ІМТ>30 кг/м<sup>2</sup>), які були розподілені на три підгрупи залежно від ступеня ожиріння: 1-а – 48 жінок з ожирінням I ступеня, 1-б – 32 жінки з ожирінням II ступеня та 1-в – 20 жінок з ожирінням III ступеня. Групу порівняння склали 100 жінок без ожиріння.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз перебігу вагітності у жінок з ожирінням у I триместрі виявив високу частоту загрози переривання вагітності – 25 % проти 10 % в групі вагітних з нормальною масою тіла. Найчастішими ускладненнями у другому триместрі вагітності були: гіпертензія вагітних, яка зустрічалась у 22 % жінок з ожирінням; прееклампсія, яка спостерігалась у жінок з ІМТ>30 у 4 рази частіше, ніж з ІМТ<25. У вагітних з ожирінням дисфункція плаценти відмічалась в 2 рази частіше, ніж у вагітних з нормальною масою тіла. В III триместрі вагітності відсоток жінок з прееклампсією подвоївся з показниками 5–7 кг/м<sup>2</sup> ІМТ. Гестаційна гіпертензія зустрічалась у 5 разів частіше у вагітних з ожирінням. При ІМТ>30 дисфункція плаценти відмічалась в 3 рази частіше в порівнянні з жінками, які мали нормальну масу тіла. Встановлена відсоткова залежність передчасних та запізнілих пологів від ІМТ, які зустрічались в 2 рази частіше у жінок з ожирінням. Ризик індукованих пологів був у три рази вищий у вагітних з ІМТ>30. Відсоток кесарського розтину підвищувався із збільшенням ІМТ і, відповідно, становив 22 % у жінок з ожирінням проти 8 % – без нього. Найчастіше показаннями до кесарського розтину були: первинна (5 %) та вторинна (7 %) слабкість пологової діяльності, дистрес плода (7 %), прееклампсія важкого ступеня (7 %) у порівнянні з показниками в групі вагітних без ожиріння (відповідно, 2 %, 2 %, 3 %, 0 %).

**Висновок.** Проведене дослідження підтвердило, що ожиріння незалежно від його ступеня є преморбідним фоном для ускладненого перебігу вагітності та пологів, який сприяє розвитку несприятливих перинатальних наслідків. Подальше вивчення метаболічних особливостей при ожирінні і визначення патогенетичних механізмів формування ускладнень вагітності та пологів забезпечать розробку ефективної тактики ведення жінок з ожирінням як на етапі прегравідарної підготовки, так і на гестаційному етапі спостереження, що забезпечить зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

**Ключові слова:** ожиріння; вагітність; ускладнення.

### АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

**Цель исследования** – оценить характер и частоту акушерских и перинатальных осложнений у женщин с ожирением.

**Материалы и методы.** На базе роддома № 6 г. Киева был проведен ретроспективный анализ историй родов у беременных с ожирением за 2015–2016 годы. Были проанализированы течение беременности, родов, послеродового периода, состояние плода и новорожденного у 100 женщин с ожирением (ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup>), которые были разделены на три подгруппы в зависимости от степени ожирения: 1-а – 48 женщин с ожирением I степени, 1-б – 32 женщины с ожирением II степени и 1-в – 20 женщин с ожирением III степени. Группу сравнения составили 100 женщин без ожирения.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Анализ течения беременности у женщин с ожирением в I триместре обнаружил высокую частоту угрозы прерывания беременности – 25 % против 10 % в группе беременных с нормальной массой тела. Частыми осложнениями во втором триместре беременности были: гипертензия беременных, которая встречалась у 22 % женщин с ожирением; преэклампсия, которая наблюдалась у женщин с ИМТ>30 в 4 раза чаще, чем с ИМТ<25. У беременных с ожирением дисфункция плаценты отмечалась в 2 раза чаще, чем у беременных с нормальной массой тела. В III триместре беременности процент женщин с преэклампсией удваивался с каждыми 5–7 кг/м<sup>2</sup> ИМТ. Гестационная гипертензия встречалась в 5 раз чаще у беременных с ожирением. При ИМТ>30 дисфункция плаценты отмечалась в 3 раза чаще по сравнению с женщинами, которые имели нормальную массу тела. Установлена процентная зависимость преждевременных и запоздалых родов от ИМТ, которые встречались в 2 раза чаще у женщин с ожирением. Риск индуцированных родов был в три раза выше у беременных с ИМТ>30. Процент кесарева сечения повышался с увеличением ИМТ и, соответственно, составил 22 % у женщин с ожирением против 8 % – без него. Чаще всего показаниями к кесареву сечению были: первичная (5 %) и вторичная (7 %) слабость родовой деятельности, дистресс плода (7 %), преэклампсия тяжелой степени (7 %) по сравнению с показателями в группе беременных без ожирения (соответственно, 2 %, 2 %, 3 %, 0 %).

**Вывод.** Проведенное исследование подтвердило, что ожирение независимо от его степени является преморбидным фоном для осложненного течения беременности и родов, который способствует развитию неблагоприятных перинатальных исходов. Дальнейшее изучение метаболических особенностей при ожирении и определение патогенетических механизмов формирования осложнений беременности и родов обеспечат разработку эффективной тактики ведения женщин с ожирением как на этапе прегравидарной подготовки, так и на гестационном этапе наблюдения, что обеспечит снижение частоты акушерских и перинатальных осложнений.

**Ключевые слова:** ожирение; беременность; осложнения.

### OBSTETRICAL AND PERINATAL CONSEQUENCES OF PREGNANCY IN OBESE WOMEN

**The aim of the study** – to evaluate the character and frequency of obstetrical and perinatal complications in obese pregnant women.



**Materials and Methods.** On the base of Kyiv Municipal Maternity Home number 6 we conducted a retrospective analysis of labor histories of obese women in 2015–2016. The course of pregnancy, delivery, postpartum period and condition of a fetus and a newborn was analyzed in 100 obese women (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), who were divided in three groups depending on the obesity level: 1a – (48 women with I stage of obesity, 1b – 32 women with II stage of obesity and 1c – 20 women with III stage. Control group consisted of 100 women without obesity.

**Results and Discussion.** Pregnancy course analysis in obese women during first pregnancy trimester showed high level of abortion threatening 25 % against 10 % in control group. The most frequent complications in the second pregnancy trimester were: gestational hypertension, which occurred in 22 % of obese women, preeclampsia developed in women with BMI>30 in 4 times more frequently than in women with BMI<25. In pregnant with obesity placental dysfunction was observed twice more often than in women with normal body mass. In III trimester of pregnancy the percent of women with preeclampsia doubled with each 5–7 kg/m<sup>2</sup> BMI. Gestational hypertension occurred in 5 times more often in obese women. In women with BMI >30 placental dysfunction presented in 3 times more frequently comparing to women with normal body mass. Evaluated percent dependence of preterm and postponed deliveries from BMI, that happened in 2 times more often in women with obesity. Risk of induced labor increased in three times in pregnant with BMI>30. Percent of caesarian section raised in high BMI and compiled 22 % in obese against 8 % in normal BMI. The most frequent indications for the caesarian section were: primary (5 %) and secondary (7 %) labor weakness, fetal distress (7 %), severe preeclampsia (7 %) comparing to the data of pregnant without obesity (2 %, 2 %, 3 %, 0 % respectively).

**Conclusions.** Provided investigation proved that obesity not depending from its severity is a premorbid state for complicated course of pregnancy and delivery, what leads to the development of unfavorable perinatal consequences. Further studying of metabolic features in obesity and evaluation of pathogenic mechanisms of pregnancy and delivery complications formation will provide the development of effective management tactics of obese women both in pregravidal and gestational periods what will lead to the decreasing of obstetrical and perinatal complications frequency.

**Key words:** obesity; pregnancy; complications.

**ВСТУП.** Ожиріння – одна з найпоширеніших форм порушень жирового обміну, частота якої не має тенденції до зниження, особливо в економічно розвинених країнах, де число вагітних з цією патологією досягає 15,5–26,9 % [1]. Ожиріння негативно впливає на функцію різних органів і систем організму, створюючи передумови для розвитку екстрагенітальних захворювань і зниження опірності інфекції [1, 2], що підвищує ризик розвитку патологічного перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду у жінок і перинатальної захворюваності та смертності у новонароджених [2].

Перша спроба пов'язати частоту акушерських ускладнень і ожиріння вагітних була зроблена 1938 року Н. Matthews і М. Der Brucke [3], які показали, що вагітність та пологи при ожирінні в 75 % випадків мають ускладнення. Незважаючи на постійне удосконалення системи антенатального спостереження, число вагітних з ожирінням в економічно розвинутих країнах досягає 15,5–26,9 % і постійно збільшується, у зв'язку з чим актуальність цієї проблеми набуває особливого значення [4].

Під час вагітності виникають сприятливі умови для розвитку жирової клітковини, біологічна роль якої полягає в метаболічному захисті майбутньої дитини. З перших днів вагітності відбуваються гормональні зміни в організмі жінки: підвищується синтез прогестерону, пролактину, хоріонічного гонадотропіну і плацентарного лактогену, які стимулюють відкладання жирової тканини в організмі [5].

Відомо, що характер розподілення жирової тканини в основному залежить від гормонів статевих залоз і кори надниркових залоз, до того ж, важливу роль виконує конверсія андрогенів в естрогени в адипоцитах [6]. Жирова тканина, переважно вісцеральна, має високу гормонально-метаболічну активність, містить велику кількість адренорецепторів, кортикостероїдних та андрогенних рецепторів, а також здатна накопичувати різні стероїди, такі, як тестостерон, андростендіон, кортизол, за рахунок їх розчинності в ліпідах. Основний синтез статевих гормонів відбувається в яєчниках, а в адипоцитах відбувається екстрагонадний синтез естрогенів із андрогенів шляхом

ароматизації і конверсії андростендіону і тестостерону в естрон, який перетворюється в більш активний естроген – естрадіол. При ожирінні периферична ароматизація андрогенів в естрогени підвищується, в результаті чого порушується метаболізм андрогенів і естрогенів [6, 7].

Сучасними дослідженнями доведено, що наявність ожиріння під час вагітності асоціюється з розвитком важких ускладнень у матері і дитини [7]. Ускладнення зв'язані з ожирінням, найбільш характерні для жінок з абдомінальним типом ожиріння (вісцеральне), яке в більшості випадків поєднується з комплексом гормональних та метаболічних порушень і є найбільш несприятливим у клінічних та прогностичних аспектах [8].

У вагітних з ожирінням підвищується ризик виникнення ряду ускладнень вагітності, а саме невиношування вагітності, прееклампсії, гестаційного діабету, макросомії плода, порушення матково-плацентарного кровотоку, дистресу плода, асфіксії новонародженого [9]. Індукцію пологів у вагітних з ожирінням, основним показанням до якої є термін пологів та незрілість пологових шляхів [10], застосовують у два рази частіше у порівнянні із вагітними з нормальною масою тіла. Слабкість пологової діяльності розвивається в 1,5–3 рази частіше у вагітних з ожирінням [11]. У жінок з ожирінням пологи в 2-3 рази частіше закінчуються оперативно [12].

Незважаючи на поширення ожиріння серед вагітних і доведено обумовленість його соціально-економічними та екологічними факторами сучасного життя, в літературі останніх років немає єдиної думки щодо механізмів розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, відсутні достовірні дані щодо ефективності корекції порушень фетоплацентарного гомеостазу з метою профілактики ускладненого перебігу вагітності, пологів і поліпшення перинатальних показників.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – оцінити характер та частоту акушерських та перинатальних наслідків у жінок з ожирінням.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** На базі пологового будинку № 6 м. Києва був проведений ретроспективний аналіз іс-

торій пологів у вагітних з ожирінням за 2015–2016 роки. Було проаналізовано перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та стан плода і новонародженого у 100 жінок з ожирінням (ІМТ>30 кг/м<sup>2</sup>), які були розподілені на три підгрупи залежно від ступеня ожиріння: 1-а – 48 жінок з ожирінням I ступеня, 1-б – 32 жінки з ожирінням II ступеня та 1-в – 20 жінок з ожирінням III ступеня. Групу порівняння склали 100 жінок без ожиріння.

Критеріями включення були: ІМТ>30 кг/м<sup>2</sup>, одноплідна вагітність, відсутність важкої екстрагенітальної патології.

Критеріями виключення були: наявність цукрового діабету, важка екстрагенітальна патологія, багатоплідна вагітність.

Всі вагітні були репродуктивного віку (від 18 до 40 років). Оцінка прибавки маси тіла аналізувалась відповідно до рекомендацій Інституту медицини Американської академії наук (2009). Рекомендації діапазону прибавки маси тіла у вагітних з ожирінням представлені в таблиці 1 [13].

Статистична обробка даних проводилась на ПК з використанням програми MedStat, оцінюючи вірогідність на рівні значимості не менше 95 % (P≤0,05), та за допомогою критерію t Стьюдента.

**Таблиця 1. Рекомендований діапазон прибавки маси тіла при вагітності залежно від ІМТ до вагітності (за даними Інституту медицини Американської академії наук, 2009)**

До вагітності ІМТ	Рекомендований діапазон збільшення маси тіла (кг)	Темп приросту маси тіла в II і III триместрах вагітності, діапазон кг/тиждень
Знижена маса (<18,5 кг/м <sup>2</sup> )	12,5–18	0,51 (0,44–0,58)
Нормальна маса (18,5–24,9 кг/м <sup>2</sup> )	11,5–16	0,42 (0,35–0,50)
Надмірна маса (25–29,9 кг/м <sup>2</sup> )	7–11,5	0,28 (0,23–0,33)
Ожиріння (≥30 кг/м <sup>2</sup> )	5–9	0,22 (0,17–0,27)

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.**

Середній вік вагітних основної групи становив (30,0±2,1) року, в групі порівняння – (28,3±2,2) року, p>0,05. Вік настання менархе в обох групах не мав суттєвої різниці. Менструальний цикл в анамнезі у більшості вагітних обох груп був регулярний і нормопонуючий (відповідно – 85,0 % та 95,0 %). Дисфункція яєчників відмічена в основній групі у 15 (%) та у 5 (%) жінок.

Серед вагітних основної групи 45 (45,0 %) жінок були першовагітними та 55 (55,0 %) – повторновагітними, з яких у 45 (81,0%) випадках вагітність закінчилась пологами та у 10 (19,0 %) – самовільними викиднями. В групі порівняння 38 (38 %) жінок були першовагітними та 62 (62,0 %) – повторновагітними, з яких у 50 (80,0 %) жінок вагітність завершилась пологами та у 12 (20,0 %) – самовільними викиднями.

Гінекологічні захворювання (запальні захворювання статевих органів, доброякісні новоутворення матки та придатків, ендометріоз) в 2,3 раза частіше мали місце у жінок з ожирінням.

Для з'ясування характеру особливостей перебігу вагітності у жінок з ожирінням було проаналізовано перебіг

гестаційного періоду в кожному триместрі вагітності в залежності від ступеня ожиріння пацієнток.

Аналіз перебігу вагітності у жінок основної групи в I триместрі виявив високу частоту: загрози переривання вагітності – 25,0 % проти 10,0 % в групі вагітних з нормальною масою тіла, блювання вагітних – 15,0 % проти 11,0 % в групі порівняння; анемія вагітних становила майже однаковий відсоток в обох групах: в основній – 11,0 %, в групі порівняння – 12,0 %.

Частота загрози переривання вагітності у I триместрі залежно від ступеня ожиріння представлена на рисунку 1.

Загроза переривання вагітності в 2,5 раза частіше зустрічалась у жінок з ожирінням і зростала із його ступенем важкості.

Анемія вагітних у I триместрі відмічена у жінок обох груп без суттєвої різниці і майже не залежала від ступеня ожиріння (рис. 2).

Найчастіше анемія вагітних у I триместрі відмічалась у жінок з I ступенем ожиріння. Найменший відсоток анемії у I триместрі спостерігався у жінок з ожирінням III ступеня.

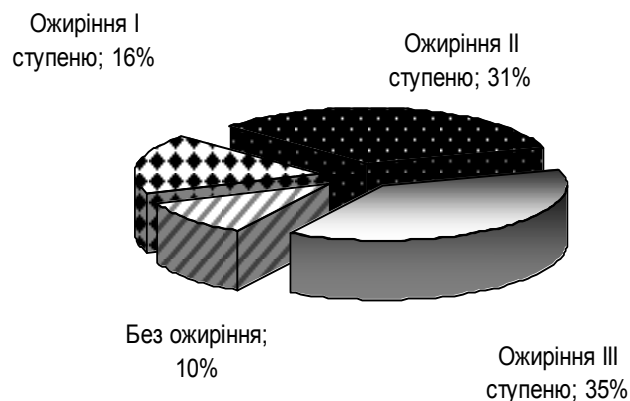


Рис. 1. Частота загрози переривання вагітності у жінок з різним ступенем ожиріння в I триместрі.

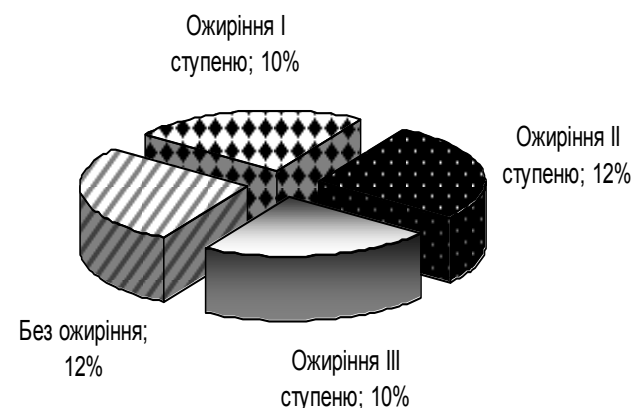


Рис. 2. Частота анемії у вагітних з різним ступенем ожиріння у I триместрі.

Таке ускладнення, як блювання вагітних, в 1,4 раза частіше мало місце у жінок з ожирінням у порівнянні з вагітними з нормальною масою тіла. Частота блювання вагітних в I триместрі у жінок з різним ступенем ожиріння представлена на рисунку 3.

Слід зазначити, що більш важкий ступінь блювання вагітних відмічався серед жінок з нормальною масою тіла, а частота цього ускладнення раннього гестаційного періоду частіше спостерігалась у жінок з II та III ступенями ожиріння.

У II триместрі вагітності найбільш частими ускладненнями були (табл. 2): гіпертензія вагітних, яка зустрічалась у 22,0 % жінок з ожирінням і лише у 3,0 % з нормальною масою тіла, прееклампсія, яка спостерігалась у жінок з ІМТ>30 у 4 рази частіше, ніж з ІМТ<25.

Кількість вагітних з дисфункцією плаценти склала 6,3 % серед пацієнток з ожирінням і 3,0 % – серед жінок з нормальною масою тіла.

Слід зазначити, що відсоток ускладнень вагітності у II триместрі серед жінок з ожирінням був значно вищий, ніж серед вагітних з нормальною масою тіла, особливо щодо загрози передчасних пологів, гіпертензивних станів, безсимптомної бактеріурії та прееклампсії.

Відсоток жінок з дисфункцією плаценти збільшувався відповідно до підвищення маси тіла і становив відповідно до ступеня ожиріння – 4,2 %, 6,3 %, 10,0 %. При проведенні аналізу виявлено залежність частоти гіпертензії

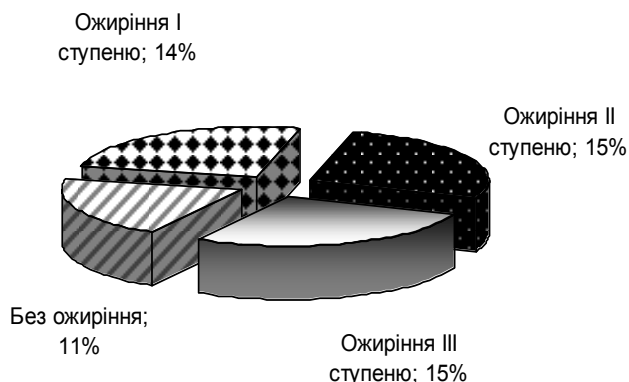


Рис. 3. Частота блювання вагітних в I триместрі у жінок з різним ступенем ожиріння.

вагітних (відповідно, 14,5 %, 25 %, 35,0 %) і прееклампсії (відповідно, 4,1 %, 9,4 %, 20,0 %) від ІМТ, відсоток яких збільшувався відповідно до підвищення маси тіла. Загроза переривання вагітності найчастіше зустрічалась у жінок з III ст. ожирінням (20,0 %).

В таблиці 3 представлені дані щодо ускладнень вагітності та їх частоти у жінок визначених груп у III триместрі.

Оцінка ожиріння як фактора ризику розвитку прееклампсії в III триместрі вагітності виявила, що відсоток жінок з прееклампсією подвоюється з кожними 5–7 кг/м<sup>2</sup>

Таблиця 2. Ускладнення вагітності у жінок з різним ступенем ожиріння в II триместрі

Ускладнення	Вагітні без ожиріння (група порівняння) n=100		Вагітні з ожирінням (основна група)					
			I ступінь n=48		II ступінь n=32		III ступінь n=20	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загроза переривання вагітності	14	14,0	7	14,9	4	12,5	4	20,0
Загроза передчасних пологів	8	8,0	5	10,4	3	9,4	2	10,0
Анемія вагітних	13	13,0	6	12,5	4	12,5	2	1,0
Прееклампсія	2	2,0	2	4,1	3	9,4	4	20,0
Гіпертензія вагітних	3	3,0	7	14,5	8	25,0	7	35,0
Безсимптомна бактеріурія	10	10,0	10	20,8	8	25,0	4	20,0
Гестаційний пієлонефрит	4	4,0	3	6,3	2	6,3	2	10,0
Багатоводдя	4	4,0	2	4,2	2	6,3	0	0
Дисфункція плаценти	3	3,0	2	4,2	2	6,3	2	10,0

Таблиця 3. Ускладнення вагітності у жінок з ожирінням різного ступеня в III триместрі

Ускладнення	Вагітні без ожиріння (група порівняння) n=100		Вагітні з ожирінням (основна група)					
			I ступінь n=48		II ступінь n=32		III ступінь n=20	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загроза передчасних пологів	10	10,0	10	20,8	7	21,9	4	20,0
Дисфункція плаценти	5	5,0	7	14,6	5	15,6	6	30,0
Прееклампсія	5	5,0	12	25,0	12	37,5	8	40,0
Гестаційна гіпертензія	3	3,0	5	10,4	6	18,8	6	30,0
Гестаційний пієлонефрит	2	2,0	2	4,2	1	3,1	1	5,0
Безсимптомна бактеріурія	6	6,0	5	10,4	4	12,5	3	15,0
Анемія вагітних	14	14,0	9	18,8	3	9,4	4	20,0
Багатоводдя	6	6,0	2	4,2	2	6,3	1	5,0
Маловоддя	3	3,0	2	4,2	0	0	1	5,0
ЗРП	3	3,0	2	4,2	1	3,1	2	10,0

ІМТ. Гестаційна гіпертензія зустрічалась у 17,0 % проаналізованих випадків з ожирінням та у 3,0 % – без ожиріння. При ІМТ>30 імовірність розвитку дисфункції плаценти (18 %) була значно вища в порівнянні з жінками, які мали нормальну масу тіла (5 %). Також була встановлена залежність ІМТ від ризику розвитку безсимптомної бактеріурії, частота якої у 2 рази більша у жінок з ожирінням (12,0 %), ніж без ожиріння (6,0 %).

Гестаційна гіпертензія зустрічалась в 3 рази частіше у жінок з ожирінням III ст. у порівнянні з вагітними з I ст. ожиріння та в 2 рази менше, ніж у жінок з II ст. ожиріння. Найбільше число вагітних з дисфункцією плаценти відмічено серед жінок з III ст. ожиріння (30,0 %), при II ст. ожиріння – 15,6 % та при I ст. – 14,6 %. Гестаційний пієлонефрит значно часто зустрічався у вагітних з різним ступенем ожиріння (I ст. – 4,2 %, II ст. – 3,1 %, III ст. – 5,0 %, проти 2,0 % у групі порівняння). Частота безсимптомної бактеріурії збільшувалась відповідно до підвищення маси тіла. Випадки затримки росту плода при ожирінні III ст. становили 10,0 % у порівнянні з даним показником при ожирінні I ст. (4,2 %) та II ст. (3,1 %).

У більшості вагітних з ожирінням пологи були своєчасні (відповідно, 83,33 %, 78,13 %, 80,0 % проти 85,0 % – без ожиріння). Передчасні та запізнілі пологи частіше зустрічались у вагітних з III ст. ожиріння (20,0 % і 15,0 %).

Операція кесарського розтину у всіх підгрупах була приблизно в однакових відсоткових межах відповідно до таблиці 4.

Проаналізувавши отримані дані, виявили відсоткову залежність передчасних та запізнілих пологів від ІМТ, які зустрічались частіше у жінок з ожирінням (12,0 % та 8,0 %) у порівнянні з жінками без ожиріння (7,0 % та 2,0 %).

Ризик індукованих пологів був у три рази вищий у вагітних з ІМТ>30.

Відсоток кесарського розтину збільшувався з ростом ІМТ і, відповідно, становив 22,0 % у жінок з ожирінням та 8,0 % – без нього. Поширеними показаннями для кесарського розтину в обстежених жінок були: первинна (5,0 % – у жінок з ожирінням та 2,0 % – без нього) і вторинна (відповідно, 7,0 % та 2,0 %) слабкість пологової діяльності, дистрес плода (7,0 % та 3,0 %), преєклампсія важкого ступеня (7,0 %).

Число дітей, народжених з малою (4,0 %) та великою (12,0 %) масою тіла, було більше у жінок з ожирінням. У підгрупі жінок з ожирінням III ст. було виявлено високу частоту ускладнень пологів. Передчасний розрив плодових оболонок відбувався в кожній 5 жінки із III ст. ожиріння, в кожній 6-ї з II ст. та I ст. ожиріння.

Кількість дітей з масою >4000 г, народжених жінками з III ст. ожиріння, становила 20 %, що у 2 рази більше, ніж серед жінок з I і II ст. ожиріння. Число дітей з малою масою було приблизно однаковим в усіх підгрупах.

Таблиця 4. Акушерські та перинатальні наслідки вагітності

Наслідки	Вагітні без ожиріння (група порівняння) n=100		Вагітні з ожирінням (основна група)					
			I ступінь n=48		II ступінь n=32		III ступінь n=20	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Своєчасні пологи	85	85,0	40	83,3	25	78,1	16	80,0
Передчасні пологи	7	7,0	5	10,4	3	9,4	4	20,0
Запізнілі пологи	2	2,0	2	4,2	3	9,4	3	15,0
Кесарський розтин	8	8,0	10	20,8	8	25	4	20,0
Індукція пологів	3	3,0	4	8,3	3	9,4	3	15,0
Передчасний розрив плодових оболонок	7	7,0	7	14,6	5	15,6	4	20,0
Первинна слабкість пологової діяльності	2	2,0	2	4,2	1	3,1	2	10,0
Вторинна слабкість пологової діяльності	2	2,0	3	6,3	2	6,3	2	10,0
Гіпотрофія плода	3	3,0	2	4,2	1	3,1	1	5,0
Великий плід	3	3,0	5	10,4	3	9,4	4	20,0
Дистрес плода	3	3,0	3	6,3	2	6,3	2	10,0
Преєклампсія важкого ступеня	0	0	3	6,3	2	6,3	2	10,0

**ВИСНОВОК.** Проведене дослідження підтвердило, що ожиріння незалежно від його ступеня є преморбідним фоном для ускладненого перебігу вагітності та пологів, який сприяє розвитку несприятливих перинатальних наслідків.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Подальше вивчення метаболічних особливостей при ожирінні

і визначення патогенетичних механізмів формування ускладнень вагітності та пологів забезпечать розробку ефективної тактики ведення жінок з ожирінням як на етапі прегравідарної підготовки, так і на гестаційному етапі спостереження, що забезпечить зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Clinical management of pregnancy in the obese mother: before conception, during pregnancy and postpartum / Ronald Ching Wan Ma, M. I. Schmidt, H. T. Wing [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2016. – №4 (12). – P. 1037–1049.  
2. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences / L. Poston, R. Caleyachetty, S. Cnattin-

gius [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2016. – №4(12). – P. 1025–1036.  
3. Matthews H. B. "Normal expectancy" in the extremely obese pregnant women / H. B. Matthews, M. G. Der Brucke // JAMA. – 1938. – Vol. 110 (8). – P. 554–559.  
4. Чернуха Г. Е. Ожирение как фактор риска нарушений

репродуктивной системы у женщин / Г. Е. Чернуха // *Consilium medicum*. – 2007. – № 6. – С. 84–86.

5. Комшилова К. А. Беременность и ожирение / К. А. Комшилова, Ф. Х. Дзгоева // *Ожирение и метаболизм*. – 2009. – № 4. – С. 9–13.

6. Дедов И. И. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. – ООО «Медицинское информационное агентство», 2004. – С. 456.

7. Сметник В. П. Половые гормоны и жировая ткань / В. П. Сметник // *Ожирение и метаболизм*. – 2007. – № 3 (12). – С. 17–22.

8. Susan Y. Association between Obesity during Pregnancy and Increased Use of Health Care / Y. Susan, J. Donald // *The New England Journal of Medicine*. – 2008. – № 358. – P. 1444–1453.

9. Extreme obesity in pregnancy in the United Kingdom / M. Knight, J. J. Kurinczuk, P. Spark, P. Brocklehurst // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – №115. – P 989–997.

10. Maternal obesity, length of gestation, risk of post dates pregnancy, and spontaneous onset of labour at term / F. C. Dennison, J. Price, C. Graham // *BJOG*. – 2008. – № 115. – P. 720–725.

11. Obesity in pregnancy: altered onset and progression of labour / A. Bogaerts, I. Witters, B. Van den Bergh // *Midwifery*. – 2013. – № 29. – P. 1303–1313.

12. Maternal obesity and risk of caesarean delivery: a meta-analysis / S. Y. Chu, S. Y. Kim, C. H. Schmid [et al.] // *Obes. Rev.* – 2007. – № 8(5). – P. 385–394.

13. Bogaerts A. Obesity and pregnancy, an epidemiological and intervention study from a psychosocial perspective / A. Bogaerts, Devlieger R. // *Facts Views Vis Obgyn.* – 2014. – № 6 (2). – P. 81–95.

#### REFERENCES

1. Ma, R.C., Schmidt, M.I., Tam, W.H., McIntyre, H.D., & Catalano, P.M. (2016) Clinical management of pregnancy in the obese mother: before conception, during pregnancy and post partum. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 4, 1037-1049. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30278-9

2. Poston, L., Caleyachetty, R., Cnattingius, S., Corvalan, C., Uauy, R., Herring, S., & Gillman, M. (2016). Pre-conceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 4, 1025-1036. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0.

3. Matthews, H.B., & Der Brucke, M.G. (1938). "Normal expectancy" in the extremely obese pregnant women. *JAMA*, 110 (8), 554-559.

4. Chernukha, H.E. (2007). Ozhireniye kak faktor riska narusheniya reproduktivnoy sistemy u zhenshchin [Obesity as a risk factor of violations of reproductive system in women]. *Consilium Medicum*, 6, 84-86.

5. Komshylova, K.A., & Dhgoeva, F.Kh. (2009). Beremenost i ozhyrenye [Pregnancy and obesity]. *Ozhyrenye i metabolizm – Obesity and Metabolism*, 4, 9-13.

6. Dedov, I.I., & Melnichenko, G.A. (2004). Ozhireniye: etiologiya, patogenez, klinicheskiye aspekty [Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects]. *Medytynskoe informatsyonnoe agentstvo – Medical Information Agency*, 456.

7. Smetnik, V.P. (2007). Polovye hormony i zhyrovaia tkan

[Sexual hormones and fatty tissue]. *Ozhyreniye i metabolizm – Obesity and Metabolism*, 3, 17-22.

8. Susan, Y., & Donald, J. (2008). Association between obesity during pregnancy and increased use of health care. *The new England Journal of Medicine*, 358, 1444-1453.

9. Knight, M., Kurinczuk, J.J., Spark, P., & Brocklehurst P. (2010). Extreme obesity in pregnancy in the United Kingdom. *Obstet. Gynecol.*, 115, 989-997. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181da8f09.

10. Dennison, F.C., Price, J., Graham, C., Wild, S., & Liston, W.A. (2008) Maternal obesity, length of gestation, risk of post dates pregnancy, and spontaneous onset of labour at term. *BJOG*, 115, 720-725. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01694.x

11. Bogaerts, A., Witters, I., Van den Bergh, B., Jans, G., & Devlieger, R. (2013). Obesity in pregnancy: altered onset and progression of labour. *Midwifery*, 29, 1303-1313. doi: 10.1186/s12958-015-0129-6

12. Chu, S.Y., Kim, S.Y., Schmid, C.H., Dietz, P.M., Callaghan, W.M., Lau, J., & Curtis, K.M. (2007) Maternal obesity and risk of caesarean delivery: a meta-analysis. *Obes. Rev.*, 8 (5), 385-394. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00397.x.

13. Bogaerts, A., Devlieger, R. (2014). Obesity and pregnancy, an epidemiological and intervention study from a psychosocial perspective. *Facts Views Vis Obgyn.*, 6 (2), 81-95. doi: 10.1186/1471-2393-11-69/

Отримано 16.01.17

© Л. Л. Дола, Н. І. Геник, Н. М. Кінаш, Т. Б. Сніжко

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

## ЗНАЧЕННЯ ПРЕГРАВИДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ У ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ВТРАТИ ПЛОДА НА ФОНІ ВРОДЖЕНИХ ФОРМ ТРОМБОФІЛІЇ

**Мета дослідження** – аналіз значення прегравідарної підготовки у жінок із синдромом втрати плода на фоні генетично детермінованої форми тромбофілії.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний та проспективний аналіз перебігу вагітностей у 42 пацієнток із синдромом втрати плода на фоні вродженої тромбофілії. З них 22 жінки отримували прегравідарну підготовку та 20 жінок, вагітність у яких настала без запропонованої нами прегравідарної підготовки. Контрольну групу склали 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Використано такі методи дослідження, як: клінічні, функціональні (ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні), гемостазіологічні та морфологічні.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Так, у жінок із генетично детермінованими формами тромбофілії, вагітність у яких настала без прегравідарної підготовки, були зафіксовані такі ускладнення, як: передчасне відшарування нормально розташованої плаценти у 4,76 % (2) жінок, загроза мимовільних викиднів у 9 (21,4 %) осіб, загроза передчасних пологів у 7 (16,7 %) жінок, плацентарна дисфункція у 10 (2,4 %) пацієнток, в той час як у жінок із прегравідарною підготовкою даної патології виявлено менше (загроза мимовільного викидня у 5 (11,9 %) осіб, загроза передчасних пологів у 3 (7,1 %) жінок, плацентарна дисфункція у 4 (9,5 %)). УЗ-дослідження фетометричних показників плода та антенатальна оцінка структури плаценти дозволили діагностувати синдром затримки розвитку плода у 11,9 % (5) пацієнток із тромбофіліями без прегравідарної підготовки.

**Висновок.** Отже, прегравідарна підготовка жінок із синдромом втрати плода на фоні генетично детермінованих форм тромбофілії дуже важлива і допомагає зменшити частоту гестаційних ускладнень.

**Ключові слова:** прегравідарна підготовка; вроджена тромбофілія; синдром втрати плода; вагітність; гестаційні ускладнення.

## ЗНАЧЕНИЕ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ У ЖЕНЩИН ИЗ СИНДРОМОМ ПОТЕРИ ПЛОДА НА ФОНЕ ВРОЖДЕННЫХ ФОРМ ТРОМБОФИЛИИ

**Цель исследования** – анализ значения прегравидарной подготовки у женщин из синдромом потери плода на фоне генетической формы тромбофилии.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективный и проспективный анализ течения беременности у 42 пациенток из синдромом потери плода на фоне врожденной тромбофилии. Из них 22 женщины получали прегравидарную подготовку и 20 женщин, беременность у которых наступила без предложенной нами прегравидарной подготовки. Контрольную группу составили 30 женщин из физиологическим течением беременности. Использованы такие методы исследования, как: клинические, функциональные (эхографические, кардиотокографические, доплерометрические), гемостазиологические и морфологические.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Так, у женщин из врожденными формами тромбофилии, беременность у которых наступила без прегравидарной подготовки, были зафиксированы следующие осложнения: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты у 4,76 % (2) женщин, угроза выкидыша у 9 (21,4 %) женщин, угроза преждевременных родов у 7 (16,7 %) женщин, плацентарная дисфункция у 10 (2,4 %) пациенток, в то время как у женщин из прегравидарной подготовкой данной патологии зафиксировано меньше (угроза выкидыша у 5 (11,9 %) женщин, угроза преждевременных родов у 3 (7,1 %) женщин, плацентарная дисфункция у 4 (9,5 %)). УЗ-исследование фетометрических показателей плода и антенатальная оценка структуры плаценты позволили диагностировать синдром задержки внутриутробного развития плода у 11,9 % (5) пациенток из тромбофилиями без прегравидарной подготовки.

**Вывод.** Итак, прегравидарная подготовка женщин из синдромом потери плода на фоне врожденных тромбофилий очень важна и помогает уменьшить частоту гестационных осложнений.

**Ключевые слова:** прегравидарная подготовка; врожденная тромбофилия; синдром потери плода; беременность; гестационные осложнения.

## SIGNIFICANCE OF PREGRAVID PREPARATION OF WOMEN WITH FETAL LOSS SYNDROME ON THE BACKGROUND OF CONGENITAL FORMS OF THROMBOPHILIA

**The aim of the study** – the analysis of pregravid preparation value in women with fetal loss syndrome on the background of genetically determined forms of thrombophilia.

**Materials and Methods.** Retrospective and prospective analysis of the pregnancy course in 42 pregnant women with fetal loss syndrome on the background of born thrombophilia was conducted. Among them 22 women underwent pregravid preparation and 20 women pregnancy in whom occurred without offered by us pregravid preparation. Control group consisted of 30 women with physiological pregnancy course. The following research methods were used: clinical, functional (echographics, cardiotocographics, dopplerometry), hemostasiological and morphological.

**Results and Discussion.** Thus, in women with genetically determined forms of thrombophilia, whose pregnancies had occurred without pregravid preparation, there were recorded the following complications: premature detachment of the normally located placenta in 4.76 % (2) of women, the threat of miscarriage in 9 (21.4 %) patients, the threat of premature birth in 7 (16.7 %) women,

placental dysfunction in 10 (2.4 %) patients, while in women with pregravid preparation this disease was revealed less, danger of miscarriage in 5 (11.9 %) patients, the threat of premature birth in 3 (7.1 %) women, placental dysfunction in 4 (9.5 %) patients. Ultrasound study of fetometric indicators of the fetus and antenatal assessment of placental structure allowed diagnosing the syndrome of fetal growth retardation in 11.9 % (5) of patients with thrombophilia without pregravid preparation.

**Conclusions.** Pregravid preparation of women with fetal loss syndrome on the background of genetically determined forms of thrombophilia is very important and helps reduce the incidence of gestational complications.

**Key words:** pregravid preparation; congenital thrombophilia; fetal loss syndrome; pregnancy; gestational complications.

**ВСТУП.** Тромбофілії – це зміни балансу згортальної системи крові, які проявляються підвищеною схильністю до процесу тромбоутворення. І вроджені, і набуті форми тромбофілій є одними з основних етіологічних факторів розвитку тяжких гестаційних ускладнень. На частку генетичних форм тромбофілій припадає від 10 до 30 % усіх акушерських ускладнень. Причинами вроджених тромбофілій є різні мутації генів та ферментів [2, 5].

Найбільш поширеними генетично детермінованими формами тромбофілії є мутація метилтетрагідрофолатредуктази, яка найчастіше стає причиною гіпергомоцистеїнії, мутація фактора Лейдена, мутація протромбіну та мутація інгібітора активатора плазміногену [1, 6]. Дані мутації займають одне із провідних місць у структурі тромбофілій у пацієток із синдромом втрати плода, гестозами, а також тромбоемболічними ускладненнями під час вагітності.

При підвищенні рівня незамінної амінокислоти гомоцистеїну в плазмі крові, що відбувається при мутації метилтетрагідрофолатредуктази, настає порушення плацентарного і маткового кровообігу і, як наслідок, активується процес масивного мікротромбоутворення [1]. Раннє виявлення такого патологічного стану та його своєчасна та адекватна корекція дозволяють не лише спрогнозувати, але і попередити тяжкі гестаційні ускладнення, адже відомо, що гіпергомоцистеїнемія є легко-модифікованим фактором ризику. Рівень гомоцистеїну в плазмі крові можна знизити, приймаючи вітаміни групи В та фолієву кислоту [3].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – аналіз значення прегравідарної підготовки у жінок із синдромом втрати плода на фоні генетично детермінованої форми тромбофілії.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Проведено ретроспективний та проспективний аналіз перебігу вагітностей у 42 пацієток із синдромом втрати плода на фоні вродженої тромбофілії. З них 22 жінки отримували прегравідарну підготовку та 20 жінок, вагітність у яких настала без запропонованої нами прегравідарної підготовки. Контрольну групу склали 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності, які не мали тромбофілії та втрат плода в анамнезі.

Синдром втрати плода встановлювали за наявності в анамнезі: одного або більше мимовільних викиднів у терміні гестації 10 тижнів і більше, включаючи і замерлу вагітність; мертвонародження в анамнезі; неонатальної смерті, як ускладнення передчасних пологів, тяжкої прееклампсії або плацентарної дисфункції; трьох і/або більше мимовільних викиднів у терміні гестації до 10 тижнів, при відсутності генетичних аномалій розвитку плода, анатомічних та гормональних причин невиношування вагітності.

Усіх вагітних обстежували загальноклінічними і лабораторними методами. Результати ультразвукової фетометрії (УЗД) зіставляли з нормативними значен-

нями з урахуванням терміну вагітності. Висновок про затримку розвитку плода робили при виявленні розмірів плода менше 10 перцентилів нормограми. Ультразвукова плацентографія полягала у визначенні локалізації плаценти, виміру товщини та ступеня зрілості. Ступінь зрілості плаценти визначали згідно з класифікацією Р. Grannum (1979). Кількість навколоплідних вод оцінювали за амніотичним індексом.

Діагноз вродженої тромбофілії встановлювали на основі генетичних обстежень, при яких виявляли мутації метилтетрагідроредуктази, фактора Лейдена, протромбіну та інші, а також на основі змін у гемостазіограмі.

При вродженій формі тромбофілії важливу роль для зменшення гестаційних ускладнень відіграє прегравідарна підготовка. Під час проведення дослідження на етапі підготовки до вагітності застосовували фолієву кислоту в дозі 0,8 мг на добу, вітаміни групи В (зокрема, вітамін В<sub>1</sub> 1,6 мг на добу, вітамін В<sub>2</sub> 1,8 мг на добу, вітамін В<sub>6</sub> 2,6 мг на добу і вітамін В<sub>12</sub> 4 мкг на добу). Підготовка проходила під динамічним контролем показників гемостазіограми та рівня гомоцистеїну в плазмі крові.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Середній вік жінок склав (29,6±4,0) року в І групі (42 жінки) та (27,4±4,8) року в групі контролю. Усі вони не зловживали алкоголем та не курили.

У 21,4 % (9) жінок із тромбофіліями відзначався обтяжений сімейний анамнез: наявність спонтанних абортів, непліддя, вроджені вади розвитку плода, мертвонародження серед родичів І ступеня споріднення.

Під час аналізу екстрагенітальної патології в групах обстежених найчастіше спостерігалася серцево-судинна патологія. Серед захворювань серцево-судинної системи виявлені: гіпертонічна хвороба у І групі – 9,5 % (4) та у контрольній групі – 2,4 % (1) осіб; варикозна хвороба у І групі – 9,5 % (4) та у групі контролю – 2,4 % (1) жінок. У 21,4 % (9) пацієток із тромбофіліями в анамнезі відзначалися різні тромбоемболічні ускладнення: гострі тромбози і тромбоз флебіти глибоких вен нижніх кінцівок, ілеофеморальний тромбоз.

Аналіз репродуктивного анамнезу виявив, що штучних абортів не було, позаматкова вагітність була діагностована у 11,9 % (5) жінок у І групі. У групі контролю репродуктивний анамнез не обтяжений. Несприятливі перинатальні наслідки в анамнезі мала кожна жінка, віднесена до І групи (100 %), тоді як у контрольній групі таких не було, що пояснюється підбором вагітних у групи. Для 9 (21,4 %) жінок І групи це був перший епізод втрати плода, для 13 (31,0 %) осіб І групи жінок – другий епізод. У 8 (19,0 %) пацієток І групи в анамнезі було три і/або більше епізодів втрати плода.

Відповідно до даних анамнезу, жінки основної групи мали мимовільні викидні (13,0 %), передчасні пологи (33,0 %), мертвонародження (3,3 %), ранню неонаталь-

ну смерть (6,7 %). У більшості обстежених пацієнок мимовільний викидень стався в терміні після 10 тижнів вагітності.

Згідно з результатами проведеного дослідження, жінки основної групи, які отримали прегравідарну підготовку, мали менше гестаційних ускладнень, ніж жінки, у яких вагітність настала без прегравідарної підготовки. Так, у жінок із генетично детермінованими формами тромбофілії, вагітність у яких настала без прегравідарної підготовки, були зафіксовані такі ускладнення: передчасне відшарування нормально розташованої плаценти у 4,76 % (2) жінок, загроза мимовільних викиднів у 9 (21,4 %) осіб, загроза передчасних пологів у 7 (16,7 %) жінок, плацентарна дисфункція у 10 (2,4 %) пацієнок, в той час як у жінок із прегравідарною підготовкою даної патології виявлено менше (загроза мимовільного викидня у 5 (11,9 %) осіб, загроза передчасних пологів у 3 (7,1 %) жінок, плацентарна дисфункція у 4 (9,5 %)). УЗ-дослідження фетометричних показників плода та антенатальна оцінка структури плаценти дозволили діагностувати синдром затримки розвитку плода у 11,9 % (5) пацієнок із тромбофіліями без прегравідарної підготовки.

**ВИСНОВКИ.** 1. Отже, у жінок із вродженими формами тромбофілії гестаційні ускладнення, такі, як: загроза мимовільного викидня, плацентарна дисфункція, за-

тримка внутрішньоутробного розвитку плода, загроза передчасних пологів, спостерігаються частіше, ніж у здорових жінок.

2. Прегравідарна підготовка жінок із синдромом втрати плода на фоні генетично детермінованих форм тромбофілії дуже важлива і допомагає зменшити частоту гестаційних ускладнень.

3. Алгоритм ведення вагітних із синдромом втрати плода на фоні вроджених тромбофілій повинен базуватися на комплексному динамічному клініко-лабораторно-інструментальному обстеженні до вагітності, включати в себе обов'язкову прегравідарну підготовку, спостереження жінки з ранніх термінів вагітності, а також динамічному контролю за станом фетоплацентарного комплексу з метою прогнозування наслідків вагітності.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Беручи до уваги високу частоту гестаційних ускладнень, на сьогодні залишається актуальним питання необхідності розробки алгоритму профілактичних заходів на прегравідарному етапі, які дозволять попередити виникнення різних ускладнень під час вагітності. В подальшому планується розробити та впровадити в практику рекомендації щодо зниження частоти акушерських ускладнень та перинатальних втрат у жінок із синдромом втрати плода на фоні тромбофілії.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцовский Б. М. Полиморфизм генов фолатного обмена как причина преждевременных родов / Б. М. Венцовский, А. С. Загородняя, С. Ст. Леуш // Репродуктивное здоровье. – 2015. – С. 8–15.
2. Макацария А. Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина. – 2007. – С. 172–216.
3. Путилова Н. В. Современные принципы ведения пациенток с тромбофилией с позиций доказательной медицины / Н. В. Путилова, Н. В. Башмакова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 6. – С. 15–19.
4. Рыбалка А. Н. Плацентарная дисфункция и

перинатальные потери / А. Н. Рыбалка, Я. Ф. Егорова // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2012. – Т. 2, № 3–4 (7–8). – С. 50–54.

5. Смержевський В. Й. Гострий венозний тромбоз у вагітних на третьому триместрі вагітності. Профілактика тромбоемболічних ускладнень / В. Й. Смержевський, Н. Р. Присяжна. – 2012. – С. 117–118.

6. Фролова Н. И. Прекоцепционный молекулярно-генетический скрининг молодых здоровых женщин на предрасположенность к осложненной беременности / Н. И. Фролова, Т. Е. Белокриницкая, Н. Н. Страмбовская // Акушерство, гинекология, перинатология, педиатрия. – 2014. – Т. 16, № 5 (4). – С. 1485–1487.

### REFERENCES

1. Ventskovskiy, B.M., Zahorodniaia, A.S. & Leush, S.St. (2015). Polimorfizm genov folatnogo obmena kak prychyna prezhdevremennykh rodov [Polymorphism of genes of folate metabolism as a reason of preterm delivery]. *Reproduktivnoe zdorove – Reproductive Health*, 8-15 [in Russian].
2. Makatsariya, A.D., Bitsadze, V.O. & Akinyshyna, S.V. (2007). Trombozy i tromboembolii v akushersko-ginekologicheskoy praktike [Thrombosis and thromboembolism in obstetric gynecological practice]. 172-216 [in Russian].
3. Putilova, N.V. & Bashmakova, N.V. (2012). Sovremennyye printsipy vedeniya patsyentok s tromboemboliyey s pozitsiyi dokazatylnoy meditsyny [Modern principles of conducting patients with thrombophilia from the perspective of evidence-based medicine]. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal «Akusherstvo i ginekologiya» – Scientific and Practical Journal of «Obstetrics and Gynecology»*, 6, 15-19 [in Russian].
4. Rybalka, A.N. & Ehorova, Ya.F. (2012). Platsentarnaya dysfunktsiya i perynatalnye potery [Placental dysfunction

and perinatal loss]. *Krymskiy zhurnal eksperymentalnoy i klinicheskoy medytyny – Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 3-4 (7-8), (2), 50-54 [in Ukrainian].

5. Smorzhevskiy, V.Y. & Prisyazhna, N.R. (2012). Hostryi venoznyi tromboz u vahitnykh na tretiyomu trymestri vahitnosti. Profilyaktyka tromboembolichnykh uskladnen [Acute venous thrombosis in pregnant women in the third trimester of pregnancy. Prophylaxis of thromboembolic complications]. 117-118 [in Ukrainian].

6. Frolova, N.I., Byelokrynytskaya, T.Ye. & Strambovskaaya, N.N. (2014). Prekontseptsyonnyi molekuliarno-geneticheskiy skrininyng molodykh zdorovykh zhenshchin na produktsiyu oslozhneniy beremennosti [Preconceptional molecular-genetic screening of young healthy women on production of pregnancy complications]. *Akusherstvo, ginekologiya, perynatologiya, pediatriya – Obstetrics, Gynecology, Perinatology, Pediatrics*, 5(4), (16), 1485-1487 [in Russian].

Отримано 10.01.17



УДК 618.146-022.7:578.827.11:612.017.1  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.1.7382

©О. Л. Дола, В. П. Лакатош, В. В. Біла, М. І. Антонюк, П. В. Лакатош

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця  
Перинатальний центр м. Києва

## ХАРАКТЕРИСТИКА ІМУННОГО СТАТУСУ В ЖІНОК ІЗ ЛАТЕНТНОЮ ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ

**Мета дослідження** – аналіз змін показників, що характеризують стан імунітету, у жінок з генітальною латентною папіломавірусною інфекцією, часто поєднаною з урогенітальною інфекцією, на початку обстеження та через 6 місяців спостереження.

**Матеріали та методи.** Обстежено жінок репродуктивного віку (від 18 до 45 років, 1200 осіб), що звернулись до гінекологічних відділень Перинатального центру та клінічної лікарні № 18 м. Києва за період з 2011 до 2016 р. Контрольну групу склали 15 здорових жінок. Дослідження проведено за допомогою таких методів, як: цитологічний, кольпоскопічний, бактеріологічний, методу ПЛР, фенотипування лімфоцитів периферичної крові та статистичних методів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При обстеженні 1200 жінок у 210 (16,0 %) виявлена ДНК вірусу папіломи людини (ВПЛ) за відсутності клінічних та морфологічних ознак інфекції, що свідчило про латентну папіломавірусну інфекцію (ПВИ). З них у 84 – діагностована моноінфекція, у 126 – поєднана папіломавірусна та урогенітальна інфекції (УГІ). Інфікування ВПЛ і вірогідність подальшого розвитку захворювання (елімінація або персистенція вірусу) значною мірою визначається клітинними та гуморальними факторами імунітету. Для з'ясування ролі імунної системи людини при латентній ПВИ проведено фенотипування лімфоцитів периферичної крові з використанням моноклональних антитіл та визначення рівня імуноглобулінів (Ig) А, М, G за методом радіальної імунодифузії на початку обстеження і через 6 місяців. У 140 жінок встановлена транзиторна ПВИ, у 70 – персистуюча. У жінок з латентною ПВИ шийки матки виявлені деякі ознаки вторинної імунної недостатності, що виражалось у зниженні відсотка Т-лімфоцитів та Т-хелперів з одночасним підвищенням кількості цитотоксичних лімфоцитів та природних кілерів (NK) на тлі активації гуморальної ланки імунітету. Супутня УГІ статевих органів підтримувала, а іноді і посилювала виявлені особливості імунореактивності при ПВИ. У жінок з транзиторною ПВИ спостерігалась нормалізація показників клітинного та гуморального імунітету, а подальша персистенція ВПЛ у шийці матки призводила до більш суттєвого пригнічення реакцій не тільки клітинної, а й гуморальної ланок імунітету (зниження кількості NK та імунорегуляторного індексу, рівня IgA).

**Висновок.** Таким чином, у жінок з латентною ПВИ ШМ виявлялись деякі ознаки вторинної імунної недостатності, що виражалось у зниженні відсотка Т-лімфоцитів і Т-хелперів, з одночасним підвищенням кількості цитотоксичних лімфоцитів та природних кілерів на тлі активації гуморальної ланки імунітету.

**Ключові слова:** імунний статус; латентна папіломавірусна інфекція; фенотипування лімфоцитів.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С ЛАТЕНТНОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

**Цель исследования** – анализ изменений показателей, которые характеризуют состояние иммунитета, у женщин с генитальной латентной папилломавирусной инфекцией, которая часто сопряжена с урогенитальной инфекцией, в начале исследования и через 6 месяцев наблюдения.

**Материалы и методы.** Обследовано женщин репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет, 1200 пациенток), которые обратились в гинекологические отделения Перинатального центра и клинической больницы № 18 г. Киева за период с 2011 по 2016 г. Контрольную группу составили 15 здоровых женщин. Исследование проведено с помощью таких методов, как: цитологический, кольпоскопический, бактериологический, метода ПЦР, фенотипирования лимфоцитов периферической крови и статистических методов.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В процессе обследования 1200 женщин у 210 (16,0 %) было обнаружено ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) при отсутствии клинических и морфологических признаков инфекции, что свидетельствовало о латентной папилломавирусной инфекции (ПВИ). Из них у 84 – диагностирована моноинфекция, у 126 – сопряженная папилломавирусная и урогенитальная инфекция (УГИ). Инфицирование ВПЧ и вероятность дальнейшего развития болезни (элиминация или персистенция вируса) в значительной степени определяется клеточными и гуморальными факторами иммунитета. Для выяснения роли иммунной системы человека при латентной ПВИ проведено фенотипирование лимфоцитов периферической крови с использованием моноклональных антител и определение уровня иммуноглобулинов (Ig) А, М, G по методу радиальной иммунодифузии в начале исследования и через 6 месяцев. У 140 женщин выявлена транзиторная ПВИ, у 70 – персистирующая. У женщин с латентной ПВИ шейки матки обнаружены некоторые признаки вторичной иммунной недостаточности, что выражалось в снижении процента Т-лимфоцитов и Т-хелперов с одновременным повышением количества цитотоксических лимфоцитов и природных киллеров (NK) на фоне активации гуморального звена иммунитета. Сопутствующая УГИ половых органов поддерживала, а иногда и усиливала обнаруженные особенности иммунореактивности при ПВИ. У женщин с транзиторной ПВИ наблюдалась нормализация показателей клеточного и гуморального иммунитета, а дальнейшая персистенция ВПЧ в шейке матки приводила к более существенному угнетению реакций не только клеточного, но и гуморального звеньев иммунитета (снижения количества NK и иммунорегуляторного индекса, уровня IgA).

**Вывод.** Таким образом, у женщин с латентной ПВИ ШМ выявлялись некоторые симптомы вторичной иммунной недостаточности, что выражалось в снижении процента Т-лимфоцитов и Т-хелперов с одновременным увеличением количества цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров на фоне активации гуморального звена иммунитета.

**Ключевые слова:** иммунный статус; латентная папилломавирусная инфекция; фенотипирование лимфоцитов.

### DESCRIPTION OF IMMUNE STATUS IN WOMEN WITH LATENT PAPILLOMAVIRUS CERVICAL INFECTION

**The aim of the study** – analysis of indices change characterizing the state of immunity in women with genital latent papilloma-virus infection often combined with urogenital infection at the beginning of observation and in six months.

**Materials and Methods.** Women of reproductive age (from 18 to 45, 1200 patients), who addressed the gynecological departments of Perinatal Center and Clinical Hospital № 18 of Kyiv for the period from 2011 to 2016. The control group consisted of 15 healthy women. The study was conducted with the use of such methods as cytological, colposcopic, bacteriological PCR, phenotyping of peripheral blood lymphocytes and statistical methods.

**Results and Discussion.** Human DNA of papillomavirus (HPV) was detected in 210 (16.0 %) of 1200 women with no clinical or morphological signs of infection, and that was the evidence of the latent human papillomavirus infection (PVI). In 84 women of them mono-infection was diagnosed, and in 126 – combined HPV and urogenital infections (UGI) were detected. HPV infection and further disease development expectancy (elimination or persistence of the virus) is mainly dependent on cellular and humoral immunity factors. To evaluate the part of human immune system in latent PVI the phenotyping of peripheral blood lymphocytes using monoclonal antibodies and immunoglobulin (Ig) A, M, G rates assessment using radial immunodiffusion method at the onset and in 6 months were applied. In 140 women transient PVI and in 70 women persistent PVI were detected.

Some signs of secondary immune deficiency appeared in T-lymphocyte and T-helpers rates depletion concurrently with the rise of cytotoxic lymphocytes and natural killers (NK) accounts with the background humoral immunity activation were detected in women with latent cervical PVI. Concurrent genital UGI supported and sometimes even increased those features of immunoreactivity in PVI. Normalization of cellular and humoral immunity parameters was observed in women with transient PVI, and further persistence of HPV in cervix uteri brought to more pronounced suppression of cellular and humoral immune system components reactions (depletion of NK rates and immunoregulatory index, IgA rates).

**Conclusions.** Thus, in women with latent cervical PVI we identified some signs of secondary immunodeficiency, manifested in the reduction of the percentage of T cells and T helper cells, while increasing the number of cytotoxic lymphocytes and natural killer cells against a background of activation of humoral immunity.

**Key words:** immune status; latent virus infection; lymphocyte phenotyping.

**ВСТУП.** На сьогодні ПВІ – одна з найбільш поширених інфекцій, що передаються статевим шляхом, яка досить широко поширена не тільки у пацієнок із захворюваннями шийки матки, але і серед жінок, які не мають змін цервікального епітелію. Тривале латентне існування вірусу папіломи людини (ВПЛ), при якому не спостерігається клінічних, цитологічних і кольпоскопічних змін у тканині шийки матки, розглядається як критерій багаторазово підвищеного ризику виникнення цервікальної патології [1]. Патогенез епітеліальних дисплазій шийки матки пов'язаний із порушенням роботи імунної системи, часто відсутністю компенсаторної запальної реакції, оскільки у ВПЛ відсутня фаза вірусемії, розмножується він у клітинах багат шарового плоского епітелію (кератиноцитах), а останні мають короткий термін життя, що позбавляє вірус від необхідності їх руйнування, тобто ВПЛ не володіє цитопатичними властивостями і тим самим усуває запуск запалення й імунної відповіді [9].

Проте присутність ВПЛ в організмі не завжди означає розвиток патологічного процесу. В багатьох випадках спостерігається елімінація патогену повністю. Інфікування ВПЛ і вірогідність подальшого розвитку захворювання (елімінація або персистенція ВПЛ) значною мірою визначається клітинними та гуморальними факторами імунітету, тому наявність дисбалансу в імунній системі обумовлює рецидиви ПВІ і персистенцію вірусу [6]. Ключову роль у персистенції ВПЛ відіграє інтеграція ДНК ВПЛ у геном клітини хазяїна [8].

Останнім часом були зроблені значні спроби для з'ясування ролі імунної системи людини при ПВІ. На користь значимості клітинного імунітету при ПВІ свідчать фактори маніфестації ПВІ зі зниженням імунітету і різним ступенем імуносупресії [4, 11], а ефективність гуморального імунної відповіді проти вірусіндукованих пухлинних антигенів залишається предметом дискусії, оскільки встановлена здатність деяких імуноглобулінів блокувати антигени на поверхні клітин, екрануючи їх від

розпізнання цитотоксичними лімфоцитами [2, 13]. Отже, вважають, що саме клітинний імунітет відіграє основну роль як у персистенції ВПЛ, так і в спонтанному регресі інфекції, що має місце в 90 % випадків і може настати через 6–8 місяців після початку захворювання.

Найчастіше папіломавірусна інфекція (ПВІ) перебігає в безсимптомній формі зазвичай на тлі різних гінекологічних захворювань, таких, як вульвовагініт, псевдоерозія шийки матки, ендцервіцит, у зв'язку зі спільністю шляхів передачі ПВІ і збудників інших уrogenітальних інфекцій (УГІ). У більшості випадків діагностується поєднання ПВІ з іншими інфекціями, що передаються статевим шляхом, – хламідіоз, генітальний герпес, трихомоноз. При цьому УГІ може оптимізувати умови для персистенції ВПЛ. Змішана інфекція важче піддається лікуванню, тому що в організмі розвиваються більш виражені і глибокі зміни, що з більшою ймовірністю призводить до розвитку дисплазії і раку шийки матки [5].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – аналіз змін показників, що характеризують стан імунітету, у жінок з генітальною латентною папіломавірусною інфекцією, часто поєднаною з уrogenітальною інфекцією, на початку обстеження та через 6 місяців спостереження.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Обстежено 1200 жінок репродуктивного віку (від 18 до 45 років, середній вік  $28 \pm 0,6$  року), що звернулись до гінекологічних відділень Перинатального центру та клінічної лікарні № 18 м. Києва за період з 2011 до 2016 р. Усім пацієнткам було проведено комплексне обстеження, що включало цитологічний, кольпоскопічний, бактеріологічний методи дослідження та метод ПЛР. У 210 пацієнок була виявлена ДНК ВПЛ на шийці матки при відсутності клінічних та морфологічних ознак інфекції, що свідчило про латентну ПВІ. Із обстежених жінок у 84 – діагностована моноінфекція ВПЛ, у 126 – поєднана папіломавірусна та уrogenітальна інфекції (УГІ): у 22 (17,5 %) жінок виявлялась *M. hominis* та *genitalium*, 51 (40,5 %) – *Ureaplasma spp.*, 54 (2,8 %) – *Ureaplasma spp.*

+ *Mycoplasma spp.*, 9 (7,1 %) – *C.trachomatis*, 63 (50,0 %) – *Ureaplasma spp.*+ *Mycoplasma spp.* + *C.trachomatis*, 7 (5,5 %) – *Herpes simplex virus*, 5 (3,9 %) – *Cytomegalovirus*. Контрольну групу склали 15 здорових жінок. Жінки, в яких виявлена УГІ, отримували адекватну (згідно з виявленим збудником) терапію. Контрольне обстеження проведено через 6 місяців – у 140 жінок встановлена транзиторна ПВІ, у 70 – персистуюча.

Фенотипування лімфоцитів периферичної крові проводили методом проточної цитофлюориметрії з використанням моноклональних антитіл з антигенними детермінантами CD3+ (Т-лімфоцити), CD4+ (Т-хелпери), CD8+ (Т-супресори/цитотоксичні Т-лімфоцити, ЦТЛ), CD3-/16+ (натуральні кілери), CD19+ (В-лімфоцити). У сироватці крові визначали рівень імуноглобулінів (Ig) А, М, G – за методом Mancini G. (1965). Статистична обробка одержаних результатів проводилася за стандартними методами варіаційної статистики з урахуванням розбіжностей за *t* критерієм Стьюдента, що оцінювали за допомогою показника довірчої ймовірності (р), меншого за 0,05, за допомогою програми Microsoft Office Excel 2003 for Windows та STATISTIKA 6.0 [7].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

При дослідженні стану клітинної ланки імунної системи встановлено, що у жінок з латентною інфекцією (основна група) відмічено незначне пониження процентного вмісту лімфоцитів з поверхневими маркерами CD3+ і CD4+ та зростання відносної кількості В-лімфоцитів (CD19+), природних кілерів (CD3-/16+) і цитотоксичних лімфоцитів (CD8+) щодо контрольних показників (табл. 1). Спостерігалось також достовірне зниження (в 1,28 раза) імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+.

При порівнянні показників клітинного імунітету пацієток з моноінфекцією ВПЛ та поєднаної ПВІ та УГІ статевих органів не виявлено достовірних відмінностей. Слід зазначити, що в групі жінок з моноінфекцією ВПЛ встановлено достовірне зниження відносно групи контролю відносної кількості ЦТЛ, що сприяло ще більшому пониженню (в 1,33 раза) співвідношення CD4+/CD8+. Зниження такого інтегрального показника свідчить про недостатність імунної відповіді.

Через 6 місяців у 140 (66,7 %) жінок ДНК ВПЛ не було виявлено і вони склали групу з транзиторною ПВІ. В цю групу увійшли 67 (47,8 %) жінок з моноінфекцією ВПЛ і 73 (52,2 %) із числа пацієток, які мали супутню УГІ. Інші 70 (43,3 %) жінок були об'єднані в групу з персистуючою ПВІ, оскільки в їх репродуктивному тракті ВПЛ зберігався, мікст-інфекція, за попередніми даними, була зареєстрована у 53 (75,7 %) жінок. Популяційний склад лімфоцитів крові у жінок з транзиторною ПВІ наблизився до контрольних величин. У групі пацієток з персистуючою ПВІ відносна кількість CD8+ зростала відносно норми і статистична різниця досягла достовірної величини, а відсоток CD16+ ще більше знизився. Відмічено незначне підвищення природних кілерів, що є важливим моментом для руйнування вірусифікованих клітин і в той же час може слугувати контролем перебігу інфекційного процесу, викликаного не тільки вірусами, а й іншими збудниками. Природні кілери (CD3-/16+, NK) є важливим компонентом вродженого імунітету, беруть участь в імунологічному контролі при злоякісних новоутвореннях, а також у противірусному захисті [14]. NK-клітини посилюють продукцію фактора некрозу пухлини  $\alpha$  та інтерферону  $\gamma$ . Цікаво відзначити, що NK-клітини мають більш високу цитотоксичну активність і продукцію цитокінів при наявності ВПЛ. Стимуляція NK-клітин пов'язана з введенням ПВЛ у ці клітини за допомогою макропіноцитозу. CD16-клітини необхідні для ВПЛ-інтерналізації, а також для дегрануляції і цитокінової продукції. Таким чином, протективна роль NK-клітин обумовлена взаємодією з ВПЛ і здатністю брати участь в імунній реакції проти ВПЛ-індукованих уражень [10]. Тому зниження кількості NK-клітин у жінок з персистуючою ПВІ може сприяти затяжному перебігу і ускладненню захворювання.

Аналіз показників гуморальної ланки імунної системи в основній групі жінок з латентною ПВІ шийки матки встановив незначні коливання порівняно з групою контролю, але в межах фізіологічної норми. Достовірні відмінності від контрольних величин виявлені при моноінфекції ВПЛ – зниження рівня IgA і зростання рівня IgM у пацієток з мікст-інфекцією. Підвищення у жінок з

Таблиця 1. Показники клітинного та гуморального імунітету в жінок із латентною ПВІ ШМ (з моно- та мікст-інфекцією і в динаміці спостереження)

Показники	Контрольна група (n=15)	Основна група (жінки з латентною ПВІ) (n=210)				
		початок обстеження			через 6 міс.	
		основна група (n=210)	основна група (моноінфекція) (n=84)	основна група (мікст-інфекція) (n=126)	транзиторна ПВІ (n=140)	персистуюча ПВІ (n=70)
CD3+, %	67,3±2,0	64,4±2,1	62,8±2,4	63,8±1,4	66,1±1,7	63,3±2,4
CD4+, %	39,8±2,3	35,6±2,0	36,5±2,2	35,0±2,2	40,6±1,9	36,6±2,5
CD8+, %	27,2±2,1	31,3±1,8	33,2±2,0 *	30,0±2,3	29,6±1,6	32,8±1,3*
CD3-/16+, %	8,8±0,8	10,9±0,9	11,6±0,7	10,8±1,1	8,5±1,2	6,7±0,9♦
CD19+, %	8,7±0,9	10,7±1,0	10,6±1,3	10,8±1,2	8,6±1,0	10,8±1,2
CD4+/CD8+	1,46±0,12	1,14±0,08 *	1,10±0,11*	1,17±0,07*	1,37±0,15	1,11±0,06 *
IgG, г/л	10,3±0,6	11,1±0,9	9,2±0,7	12,4±1,1•	9,6±1,3	10,5±1,7
IgA, г/л	1,93±0,12	1,90±0,18	1,52±0,13 *	2,16±0,27•	2,18±0,31	1,34±0,07♦▼
IgM, г/л	1,21±0,21	1,66±0,18	1,20±0,12	1,97±0,30 *•	1,19±0,15♦	1,28±0,09

Примітка. Достовірні відмінності відносно (р<0,05) групи контролю (\*), жінок з моноінфекцією ВПЛ (•), жінок з транзиторною ПВІ (▼), ♦ – відносно даних основної групи (початок обстеження).

поєднаною ВПЛ та УГІ вмісту імуноглобулінів всіх класів відносно контролю призвело до того, що між групами була зареєстрована достовірна різниця між показниками і пов'язано, ймовірно, із стимуляцією функції В-лімфоцитів бактеріальними та іншими збудниками. Через 6 місяців дослідження щодо вмісту імуноглобулінів виявило нормалізацію показників у жінок з транзиторною ПВІ (зниження IgM і підвищення IgA), в той же час у жінок, у статевих шляхах яких був знов виявлений ВПЛ, відмічено подальше зниження рівня IgA.

**ВИСНОВКИ.** 1. Таким чином, у жінок з латентною ПВІ ШМ виявлялись деякі ознаки вторинної імунної недостатності, що виражалось у зниженні відсотка Т-лімфоцитів та Т-хелперів, з одночасним підвищенням кількості цитотоксичних лімфоцитів та природних кілерів на тлі активації гуморальної ланки імунітету.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белокрыницкая Т. Е. Типирование вирусов папиллом при заболеваниях шейки матки / Т. Е. Белокрыницкая, Ю. Н. Пономарева, Е. Н. Бунина // Вестник НГУ. – 2005. – Т. 3, вып. 2. – С. 10–13.
2. Гуморальный иммунный ответ у пациенток с цервикальными неоплазиями, ассоциированными с вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска / Л. Ф. Телешева, О. С. Абрамовских, И. Ю. Орнер, И. Л. Батурина // Пермский медицинский журнал. – 2011. – Т. XXVIII, № 5. – С. 57–61.
3. Кайдашев І. П. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / І. П. Кайдашев. – Полтава : Полімет, 2003. – 320 с.
4. Ковчур П. И. Изменения параметров клеточного иммунитета у пациентов с преинвазивным и микроинвазивным раком шейки матки до и после лечения / П. И. Ковчур, Е. В. Бахидзе, А. В. Ястребова // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т. 4, № 2. – С. 173–180.
5. Микробный пейзаж репродуктивного тракта женщин с папилломавирусной инфекцией / О. С. Абрамовских, К. А. Алехина, А. Ю. Савочкина, К. Е. Пряхина // Вестник Челябинского гос. ун-та. – 2013. – № 7. – С. 46–47.
6. Показатели иммунитета у больных с папилломавирусной инфекцией гениталий / Г. Т. Сухих, Н. К. Матвеева, И. А. Аполихина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 2. – С. 35–37.
7. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ

### REFERENCES

1. Belokrinitskaya, T.E., Ponomareva, U.N., & Bunina, E.N. (2005). Tipirovanie virusov papilom pri zabolevaniyah sheyki matki [Typing of papilloma viruses in cervical diseases]. *Vestnik NGU – Journal of NSU*, 2, 10-13 [in Russian].
2. Telesheva, L.F., Abramovskikh, O.S., Orner, I.U., & Baturina, I.L. (2011). Gumorálny imunnyy otvet u patsyentok iz tservikalnymi neoplaziyami, assotsiirovanymi s virusom papillomy cheloveka vysokogo kancerogennoho riska. [Humoral immune response in patients with cervical neoplasias associated with human papillomavirus with high carcinogenic

2. Супутня урогенітальна інфекція статевих органів підтримувала, а іноді і посилювала виявлені особливості імунореактивності при ПВІ.

3. У жінок з транзиторною ПВІ ШМ спостерігалось нормалізація показників клітинного та гуморального імунітету, а подальша персистенція ВПЛ у геніталіях призводила до більш суттєвого пригнічення реакцій не тільки клітинної, а й гуморальної ланок імунітету (зниження кількості NK та імунорегуляторного індексу, рівня IgA).

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Подальше дослідження дозволить обґрунтувати необхідність проведення вакцинації жінкам із персистуючою папіломавірусною інфекцією шийки матки, а також розробки алгоритму тактики ведення жінок із латентним перебігом папіломавірусної інфекції шийки матки.

STATISTIKA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

8. Association of oncogenic human papillomavirus DNA with high gradecervical intraepithelial neoplasia: role of cigarette smoking / S. F. M. Derchain, C. M. Roteli-Martins, K. J. Syrjanen // *Sex. Transmit. Infect.* – 1999. – Vol. 75, № 6. – P. 406–409.

9. Fausch S. C. Human papillomavirus virus-like particles do not activate Langerhans cells: a possible immune escape mechanism used by human papillomaviruses / S. C. Fausch // *J. Immunology.* – 2002. – Vol. 169. – P. 3242–3249.

10. Renoux V. M. Human papillomavirus entry into NK cells requires CD16 expression and triggers cytotoxic activity and cytokine secretion / V. M. Renoux, B. I. Langers // *Eur. J. of Immunology.* – 2011. – Vol. 41 (11). – P. 3240–3252.

11. Palefski J. M. Anal squamous cell intraepithelial lesions: relation to HIV and human papillomavirus infection / J. M. Palefski // *J. Acquir. Immun. Defic. Syndr.* – 1999. – Vol. 21 (Suppl.). – P. 42–48.

12. Park B. H. Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils: a diagnostic aid / B. H. Park, S. M. Fikring, E. M. Smithwick // *Lancet.* – 1968. – № 2. – P. 532–534.

13. The collaboration of both humoral and cellular HER-2/neu targeted immune responses is required for the complete eradication of HER-2/neu-expressing tumors / R. T. Reilly, J. P. Machiels, L. A. Emens [et al.] // *Cancer Research.* – 2001. – Vol. 61. – № 2. – P. 880–883.

14. Waldhau A. NK cells and cancer immunosurveillance / A. Waldhau, A. Steinie // *Ontogeny.* – 2008. – Vol. 27 (45). – P. 5932–5943.

risk]. *Permskiy meditsinskiy zhurnal – Perm Medical Journal*, 5, 57-61 [in Russian].

3. Kaidashev, I.P. (2003). *Metody klinichnykh ta eksperymentalnykh doslidzhen v medytsyni [Methodology of clinical and experimental studies in medicine]*. Poltava: Polymet [in Ukrainian].

4. Kovchur, P.I., Bakhidze, E.V., & Yastrebova, A.V. (2014). *Izmeneniya parametrov kletochnoho immuniteta u patsyentov s preinvazivnym i mikroinvazivnym rakom sheyki matki do i posle lecheniya [Changes in the parameters of cellular immunity in*

patients with preinvasive and microinvasive cervical cancer before and after treatment]. *Infektsiia i immunitet – Infection and Immunity*, 2, 173-180 [in Russian].

5. Abramovskikh, O.S., Alekhina, K.A., Savochkina, A.Yu., & Pryakhina, K.E. (2013). Mikrobnyi peizazh reprodktivnogo trakta zhenshchyn s pappylomavirusnoi infektsiei [Microbial picture of the reproductive tract of women with papillomavirus infection]. *Vestnik Cheliabinskogo Gos. Un-ta – Journal of the Chelyabinsk State University*, 7, 46-47 [in Russian].

6. Sukhikh, G.T., Matveeva, N.K., Apolikhina, I.A., Veryasov, V.N., Kujavskaya D.V., & Vanko L.V. (2000). Pokazateli immuniteta u bolnykh pappylomavirusnoi infektsiei genyitaliy [Immunity indices in patients with papillomavirus infection of genitals]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 2, 35-37 [in Russian].

7. Rebrova, O.Yu. (2002). Statisticheskii analiz meditsynskikh danykh: primeneniya paketa prikladnykh program STATISTIKA [Statistical analysis of medical data: application of a package of applied programs STATISTIKA]. Moscow: Media Sphere [in Russian].

8. Derchain, S.F.M., Roteli-Martins, C.M., & Syrjanen, K.J. (1999). Association of oncogenic human papillomavirus DNA

with high grade cervical intraepithelial neoplasia: role of cigarette smoking. *Sex. Transm. Infect.*, 6, 406-409.

9. Fausch, S.C. (2002). Human papillomavirus virus-like particles do not activate Langerhans cells: a possible immune escape mechanism used by human papillomaviruses. *J. Immunology*, 169, 3242-3249.

10. Renoux, V.M., & Langers, B.I. (2011). Human papillomavirus entry into NK cells requires CD16 expression and triggers cytotoxic activity and cytokine secretion. *Eur. J. of Immunology*, 41 (11), 3240-3252.

11. Palefski, J.M. (1999). Anal squamous cell intraepithelial lesions: relation to HIV and human papillomavirus infection. *J. Acquir. Immun. Defic. Syndr.*, 21, 42-48.

12. Park, B.H., Fikring, S.M., & Smithwick, E.M. (1968). Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils: a diagnostic aid. *Lancet*, 2, 532-534.

13. Reilly, R.T., Machiels, J.P., & Emens, L.A. (2001). The collaboration of both humoral and cellular HER-2/neu targeted immune responses is required for the complete eradication of HER-2/neu-expressing tumors. *Cancer Research*, 61, 880-883.

14. Waldhau, A., & Steinie, A. (2008). NK cells and cancer immunosurveillance. *Ontogeny*, 27 (45), 5932-5943.

Отримано 10.01.17

©О. О. Корчинська<sup>1</sup>, К. П. Костур<sup>1</sup>, Н. В. Криванич<sup>1</sup>, М. М. Жила<sup>1</sup>,  
С. Жултакова<sup>2</sup>, Г. Галдунова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

<sup>2</sup>Пряшівський університет, Пряшів, Словацька Республіка

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ У ВАГІТНИХ

**Мета дослідження** – розгляд особливостей клінічної картини, перебігу, терапії та профілактики сезонного алергічного риніту у вагітних жінок.

**Матеріали та методи.** Проведено огляд наукової літератури вітчизняних та зарубіжних авторів і видань у медичній бібліотеці Закарпатського обласного медичного інформаційно-аналітичного центру, оглянуто та проаналізовано джерела Інтернету.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У статті розглянуто причини виникнення сезонного алергічного риніту у вагітних жінок, зазначено особливості його перебігу. Також показано вплив алергічного риніту на вагітність та плід, можливі ускладнення та наслідки даного захворювання. Наводяться особливості лікування алергічного риніту під час вагітності, розглядаються питання, що пов'язані з діагностикою та вибором лікарського засобу з урахуванням ступеня потенційної небезпеки препаратів для вагітної та майбутньої дитини. Проаналізувавши дані літературних джерел, авторами статті було виявлено, що від сезонного алергічного риніту страждає близько третини жінок репродуктивного віку, що підкреслює актуальність та наукову значимість даної теми. При вагітності симптоматика захворювання дещо змінюється, що утруднює його діагностику. В статті розглядається питання щодо терапії сезонного алергічного риніту у вагітних, особливістю якої є те, що під час призначення медикаментозної терапії вагітним потрібно керуватися класифікацією категорій ризику призначених препаратів (класифікація FDA).

**Висновки.** Вагітні з алергічним ринітом потребують динамічного спостереження, адекватного лікування, контролю і оцінки ефективності призначеної терапії. Рекомендується проведення консилиуму у складі алерголога-імунолога, акушера-гінеколога, а при необхідності й інших спеціалістів, для визначення тактики лікування та профілактики загострень алергічних захворювань при вагітності. Незначна кількість праць та видань з даної теми свідчить про те, що дослідженням особливостей перебігу, діагностики, лікування та профілактики алергічних захворювань під час вагітності майже не займаються ні акушери-гінекологи, ні алергологи. Оскільки ряд серйозних ускладнень даного захворювання може призвести до негативного впливу на організм як матері, так і дитини, тому питання розробки способів профілактики та безпечної і ефективної терапії є дуже важливим і може значно покращити якість життя. Ось чому для збереження здоров'я майбутньої матері і народження здорової дитини є необхідними знання про перебіг алергічного риніту у вагітних і причини його виникнення. Адже це дасть можливість правильно проводити підготовку, спостереження та лікування хворих на всіх строках вагітності.

**Ключові слова:** алергічні захворювання; алергічний риніт; вагітність; ускладнення.

### ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У БЕРЕМЕННЫХ

**Цель исследования** – рассмотрение особенностей клинической картины, течения, терапии и профилактики сезонного аллергического ринита у беременных женщин.

**Материалы и методы.** Проведен обзор научной литературы отечественных и зарубежных авторов и изданий в медицинской библиотеке Закарпатского областного медицинского информационно-аналитического центра и проанализировано источники Интернета.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В статье рассмотрено причины появления сезонного аллергического ринита у беременных женщин, указано особенности его течения. Также показано влияние аллергического ринита на беременность и плод, возможные осложнения и последствия данного заболевания. Приводятся особенности лечения аллергического ринита во время беременности, рассматриваются вопросы, связанные с диагностикой и выбором лекарственного средства с учетом степени потенциальной опасности препаратов для беременной и будущего ребенка. Проанализировав данные литературных источников, авторами статьи было обнаружено, что сезонным аллергическим ринитом страдает около трети женщин репродуктивного возраста, что подчеркивает актуальность и научную значимость данной темы. При беременности симптоматика заболевания несколько изменяется, что усложняет его диагностику. В статье рассматривается вопрос по поводу терапии сезонного аллергического ринита у беременных, особенностью которой есть то, что во время назначения медикаментозной терапии беременным нужно руководствоваться классификацией категорий риска назначенных препаратов (классификация FDA).

**Выводы.** Беременные, которые страдают аллергическим ринитом, нуждаются в динамическом наблюдении, адекватном лечении, контроле и оценке эффективности назначенной терапии. Рекомендуется также проведение консилиума в составе аллерголога-иммунолога, акушера-гинеколога, а при необходимости и других специалистов, для определения тактики лечения и профилактики обострений аллергических заболеваний у женщин во время беременности. Незначительное количество работ и изданий по данной теме свидетельствует о том, что исследованием особенностей течения, диагностики, лечения и профилактики аллергических заболеваний во время беременности почти не занимаются ни акушеры-гинекологи, ни алергологи. Поскольку ряд серьезных осложнений данного заболевания может привести к негативному влиянию на организм как матери, так и ребенка, поэтому вопрос разработки способов профилактики, а также безопасной и эффективной терапии является важным и может значительно улучшить качество жизни. Поэтому для сохранения здоровья будущей матери и рождения здорового ребенка необходимы знания о течении аллергического ринита у женщин и при-

чинах его возникновения. Ведь это даст возможность правильно проводить подготовку, обследование и лечение больных на всех сроках беременности.

**Ключевые слова:** аллергические заболевания; аллергический ринит; беременность; осложнения.

#### PECULIARITIES AND TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS DURING PREGNANCY

**The aim of the study** – review of clinical, peculiarities, therapy and prevention of seasonal allergic rhinitis in pregnant women

**Materials and Methods.** Literature information of national and world authors in medical library of Thanscarpathian regional medical informational and analytical center and analyzed sources of the Internet.

**Results and Discussion.** The article considers the reasons of allergic rhinitis during pregnancy, observes its peculiarities. Also, the article shows influence of allergic rhinitis on pregnancy and on fetus, possible complications and consequences of the disease. The insight into treatment characteristics, diagnostics and choice of medical treatment according to the level of potential danger to a pregnant woman and her future child is provided. Analyzed dates of literature sources authors found that nearly third of women during reproductive age suffer seasonal allergic rhinitis, that's why the article is topical and has scientific role. During pregnancy the symptoms of the disease get changes that complicate the diagnostics. The article considers the questions about therapy of seasonal allergic rhinitis in pregnant women, the main in it is that during prescribing of drug's therapy you should be guided by classification of categories of risk of the drugs (FDA – Food and Drugs Administration).

**Conclusions.** Pregnant women with seasonal allergic rhinitis need dynamic monitoring, correct treatment, control and evaluation of effects of the prescribed therapy. Authors also give advice about conduct consultation that consist allergist-immunologist, obstetrician, gynecologist and other medical specialists for determining treatment strategy and prevention of complications of the allergic diseases in women during pregnancy. A small number of experiments and publications about the topic shows that as obstetricians and gynecologists, as allergists don't carry out of learning peculiarities, diagnostics, treatment and prevention allergic diseases during pregnancy. As serious complications of the disease can have negative influence as on mother's organism, as on child, that's why development of the methods of prevention and effective therapy is very important. And it can change quality of life. That's why, if we want to keep future mother and her child healthy, we should learn more about peculiarities of allergic rhinitis in pregnant and its reasons. It gives opportunities for correct preparation, observation and treatment about patients during pregnancy.

**Key words:** allergic diseases; allergic rhinitis; pregnancy; complications.

**ВСТУП.** Вагітність – це фізіологічний процес, який супроводжується глибокими зрушеннями різних функцій жіночого організму, спрямованими на забезпечення потреб плода, який розвивається, та резервів, що дозволяють йому безперервно рости і розвиватися, а також на компенсацію тих фізіологічних змін організму матері, які при цьому відбуваються. На перебіг вагітності мають значний вплив різні фактори: вік, маса, наявність супутніх захворювань, характер харчування майбутньої матері, наявність шкідливих звичок, достатнє вживання вітамінів та мікроелементів, стан навколишнього середовища тощо.

Не менш важливу роль відіграє наявність алергічних захворювань у вагітних. Алергічні захворювання є актуальною медико-соціальною проблемою не тільки в Україні, а й у всьому світі, що обумовлено широкою розповсюдженістю, необхідністю проведення адекватної терапії та постійного моніторингу стану пацієнтів з метою профілактики загострення.

Як і в загальному числі серед населення, так і серед числа вагітних спостерігається значна поширеність і щорічне зростання захворюваності на алергічні захворювання. За останніми даними, частота алергічних захворювань серед них коливається від 5 до 20 %, а в промислових районах і великих містах цей показник ще вищий [9, 17].

При зверненні вагітної до алерголога-імунолога лікар, перш за все, має дати оцінку впливу не лише алергічних захворювань на перебіг вагітності, розвитку плода, організму матері в цілому, а й впливу вагітності на перебіг алергічних захворювань [11, 12]. Як правило, алергічні захворювання не впливають на перебіг вагітності, а вагітність не сприяє активізації алергічних процесів, більше того, у багатьох пацієнок на тлі гестації настає ремісія алергічних захворювань. Абсолютно доведено, що наявність алергічних захворювань не є протипоказанням

до виношування плода та народження дитини [6]. Спостерігаючи вагітну з обтяженим алергічним анамнезом, необхідно враховувати анатомо-фізіологічні особливості функціонування різних органів і систем у різні терміни гестації з метою призначення адекватної терапії та профілактики загострень алергічних захворювань.

Одним із найбільш поширених алергічних захворювань є сезонний алергічний риніт. У жінок репродуктивного віку він зустрічається досить часто. Неконтрольований перебіг алергічного риніту під час вагітності може не тільки погіршувати якість життя і ускладнювати перебіг супутніх захворювань, але і приводить до гіпоксії матері і плода.

Алергічний риніт негативно впливає на соціальну активність пацієнтів, різко знижуючи здатність до нормальної життєдіяльності, робочу продуктивність та соціальну активність. Внаслідок цього алергічний риніт можна вважати однією із актуальних і важливих проблем сучасної медицини.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – розгляд особливостей клінічної картини, перебігу, терапії та профілактики сезонного алергічного риніту протягом вагітності.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Було проведено огляд наукової літератури вітчизняних та зарубіжних авторів і видань у медичній бібліотеці Закарпатського обласного медичного інформаційно-аналітичного центру, оглянуто та проаналізовано джерела Інтернету.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Як відомо, разом із нюховою, найважливішою функцією носової порожнини є дихальна функція. Вагітні особливо чутливі до порушення газообміну і до гіпоксії, у зв'язку з чим контроль за симптомами риніту має дуже важливе практичне значення. Такі симптоми, як утруднення носового дихання, ринорея, чхання, свербіж, слезовиділення негативно впливають на якість життя пацієнтів, у тому

числі і вагітних жінок, у яких це може призводити до гіпоксії матері та плода, порушення сну, погіршення перебігу супутніх захворювань: бронхіальної астми, хронічних захворювань ЛОР-органів [6, 12].

Поширеність алергічного риніту серед населення достатньо висока і складає 10–30 %. Приблизно 20–30 % жінок репродуктивного віку страждають даним захворюванням, а серед їх числа у 10–30 % випадків спостерігається посилення симптомів алергічного риніту при вагітності [4, 9, 17]. Тому дане алергічне захворювання можна вважати одним із найпоширеніших захворювань, що може ускладнювати перебіг вагітності. При веденні пацієнток з алергічним ринітом у період вагітності повинні вирішуватися як питання вибору лікувальної тактики при раніше верифікованому діагнозі, так і питання діагностики з наступним алгоритмом спостереження при вперше виявленому захворюванні.

Алергічний риніт – це хронічне алергічне захворювання, в основі якого лежить IgE-залежне алергічне запалення, що розвивається в результаті потрапляння алергенів на слизову оболонку носа [12, 13]. Досить часто алергічний риніт поєднується з бронхіальною астмою і може бути раннім маркером розвитку алергічного процесу в дихальних шляхах.

Фізіологічні процеси в організмі вагітних пов'язані зі зміною гормонального статусу, можуть впливати на активність певних медіаторів, які беруть участь у розвитку запальних та алергічних реакцій. Відомо, що в першому триместрі вагітності плацента має здатність виробляти велику кількість діаміноксази (гістамінази), в результаті чого в цей період знижується вміст сироваткового гістаміну, що, у свою чергу, може сприяти менш вираженим проявам алергічного риніту у першому триместрі вагітності [7].

Алергічний риніт у вагітних також може поєднуватися з неназальними проявами алергії: алергічним кон'юнктивітом, бронхіальною астмою та іншими. При цьому доведено, що алергічний риніт може негативно впливати на перебіг супутніх захворювань, у першу чергу – бронхіальної астми. На даний час є дані, що у 55 % жінок, у яких відмічалось погіршення перебігу бронхіальної астми під час вагітності, одночасно посилювалися і симптоми риніту [13, 16].

Потрібно зазначити, що у період вагітності нерідко спостерігається, так званий, гормональний риніт вагітних, пов'язаний із впливом прогестерону [10, 14]. За даними джерел літератури, від риніту вагітних страждають від 50 до 70 % вагітних, тому його потрібно диференціювати з алергічним ринітом та іншими формами риніту [11, 14].

Риніт вагітних може розвиватися з 6-го тижня вагітності або пізніше без будь-яких проявів наявності інфекції чи алергії верхніх дихальних шляхів і повністю проходить протягом 2-х тижнів після пологів [8, 16]. Діагностичними критеріями риніту вагітних є скарги хворої, дані анамнезу (скарги з'явилися під час вагітності), результат об'єктивного ЛОР-огляду. Допоміжними методами можуть бути акустична ринометрія, ендоскопія носової порожнини.

Риніт вагітних накладає відбиток на перебіг алергічного риніту, поглиблюючи його симптоми, і нерідко утрудняє його первинну діагностику при настанні вагітності. Є вивчені дані про те, що β-естрадіол і прогестерон суттєво

збільшують експресію гістамінових рецепторів у клітинах епітелію порожнини носа [7]. Результатом цього може стати різка маніфестація назальної гіперреактивності, яка призводить до швидкого розвитку тахіфілаксії, навіть при короткочасному використанні судинозвужувальних крапель, і посилення симптомів уже наявного алергічного риніту.

При алергічному риніті, на відміну від риніту вагітних, основними причинами виникнення слід вважати різні алергени: пилок рослин, побутові, епідермальні, харчові алергени чинники [6]. Основні причинно-значущі алергени, що можуть спровокувати розвиток алергічного риніту, бажано виявити до вагітності з метою підбору адекватної терапії та профілактики загострень у періоди гестації та лактації.

Найбільш типові симптоми алергічного риніту (набряк слизової носа, свербіж, ринорея і чхання) вагітні переносять більш важко. Закладеність носа призводить до утрудненого носового та ротового дихання, що, у свою чергу, обумовлює сухість слизової та дряпання у горлі. Назальна обструкція може стати причиною головного болю, втоми вдень і порушення сну вночі. Все це сприяє зниженню якості життя. При сенсibiliзації до побутових алергенів набряклість слизової оболонки носа і пароксизми чхання найсильше проявляються вночі і вранці. Часто можна спостерігати, що закладеність носа більш виражена з того боку, на якому спить пацієнтка. До того ж, внаслідок закладеності носа та утрудненого дихання, виникає хрипіння, що, у свою чергу, призводить до підвищення артеріального тиску і розвитку прееклампсії, а також може зумовлювати порушення розвитку плода. При сезонному алергічному риніті у вагітної всі прояви виникають у тому ж періоді року, що і до настання вагітності.

У зв'язку з актуальністю проблеми важливо правильно підходити до питань діагностики і лікування алергічного риніту у вагітних. При верифікації діагнозу «алергічний риніт» у період вагітності можуть бути використані не всі діагностичні тести. Зокрема, під час вагітності протипоказано проведення тестів специфічної алергодіагностики *in vivo*: шкірних і провокаційних проб, а також неспецифічних провокаційних проб, оскільки це може призвести до загострення захворювання і негативно відобразитися на стані вагітної та плода.

З метою постановки діагнозу або моніторингу стану пацієнтки використовують дані анамнезу, фізикального та лабораторного обстежень. Основне значення у діагностиці алергічного риніту має алергологічний анамнез, який відіграє у вагітних особливо важливу роль. При цьому звертають увагу на сезонність типових симптомів для риніту або їх появу при контакті з певними алергенами. При опитуванні необхідно отримати інформацію про спадковість, умови життя пацієнтки, про особливості її роботи. Для отримання об'єктивної інформації фізикальні методи обстеження можуть бути доповнені цитологічними дослідженнями мазків зі слизової і змивами із порожнини носа, при яких частіше за все виявляють еозинофілію. У випадках верифікації діагнозу алергічного риніту, який дебютує на фоні вагітності, для виявлення причинно-значимих алергенів використовують лабораторні тести специфічної алергологічної діагностики – імуноферментний аналіз (ІФА), метод хемілюмінесценції та інші. Також діагностика алергічного риніту включає визначення специфічних IgE



в тестах *in vitro*, таких, як радіоалергосорбентний тест чи метод ImmunoCAP [2, 9].

Лікування алергічного риніту у вагітних має певні особливості, що пов'язані з певними проблемами:

- недостатністю даних щодо ступеня безпечності більшості препаратів під час вагітності;
- категоричною відмовою більшості жінок приймати будь-які ліки під час вагітності;
- відсутністю підтверджених клінічних рекомендацій щодо медикаментозної терапії алергічного риніту під час вагітності.

Традиційні сучасні принципи лікування алергічного риніту включають:

- навчання хворих;
- елімінаційну терапію;
- фармакотерапію;
- специфічну імунотерапію алергенами (АСІТ).

Елімінаційні заходи полягають у усуненні причинного алергену і тригерів або зменшенні контакту з ними і є першим і необхідним кроком у лікуванні хворих на алергічний риніт. При лікуванні вагітних рекомендується комплекс елімінаційних заходів, що сприяють зменшенню вираженості клінічних проявів і знижують потребу в медикаментозному лікуванні.

Основним джерелом алергенів домашнього пилу є пилові кліщі. При алергії до домашнього пилу насамперед проводяться заходи, спрямовані на зменшення концентрації алергенів пилових кліщів у житлових приміщеннях. Необхідно добре провітрювати приміщення, сухе прибирання замінити вологим. Водночас слід підтримувати низьку вологість у приміщенні. Подушки і ковдри повинні бути виготовлені зі спеціальних синтетичних матеріалів, періодично їх слід прати. Доцільно використовувати очищувачі повітря, а також хімічні засоби (акарициди), що знищують кліщів. У разі цілорічного алергічного риніту слід відмовитися від застосування сухого корму для риб при наявності в житловому або робочому приміщенні акваріума. Не слід допускати появи тарганів і цвілевих грибів у приміщенні [4, 6].

Єдиним ефективним заходом щодо елімінації алергенів шерсті тварин і пера птахів є вилучення тварин з дому і ретельне прибирання приміщення. При цьому очікуваний ефект елімінаційних заходів може проявитися повною мірою лише через кілька тижнів або місяців після роз'єднання з причинними тваринами при продовженні проживання пацієнта в тому ж самому приміщенні. Слід мати на увазі, що такі заходи, як миття тварини та виключення його перебування в спальні, бувають недостатніми для того, щоб повністю елімінувати епідермальні алергени.

При наявності пилової сенсibiliзації елімінаційні заходи повинні бути спрямовані на обмеження контакту з пилом: обмеження прогулянок в суху спекотну вітряну погоду і поїздок за місто. Для попередження потрапляння пилку на слизові верхніх дихальних шляхів і очей рекомендуються часте умивання, носіння сонцезахисних окулярів, зміна одягу при поверненні додому з вулиці, прийняття душу після перебування на вулиці, особливо перед сном і т. п. Поряд з цим, у період цвітіння причинно-значущих рослин слід попереджати потрапляння пилку рослин у житлові приміщення, в тому числі з повітрям через відкриті вікна і з пилом на вуличному взутті. Для зниження концентрації

пилку в приміщенні в сезон загострення рекомендується використовувати очищувачі повітря.

Особливе місце в профілактиці і лікуванні алергічного риніту у вагітних займає іригаційно-елімінаційна терапія, коли використовуються ізотонічні сольові розчини, створені на основі океанічної або морської води. Інтра-назальне застосування зазначених засобів приводить до зволоження слизової, поліпшення її бар'єрної функції, зумовлює зменшення алергенного навантаження, що сприяє зниженню вираженості алергічного запалення.

В останні роки заслужений інтерес викликають бар'єрні методи фармакотерапії алергічного риніту, особливо актуальні в період вагітності. Так, за даними джерел літератури, природний бар'єр для потрапляння алергенів і поллютантів на слизову носа може бути створений при використанні препарату «Назаваль» (спрей назальний дозований), що являє собою мікродисперсний порошок целюлози [3, 4]. Целюлоза є інертною речовиною, яка при інстиляції із спрею-дозатора на слизову носових ходів зв'язується зі слизом і у вологому середовищі утворює міцну гелеподібну плівку, формуючи механічний бар'єр для проникнення аероалергенів і поллютантів [15]. Важливою перевагою назавалю є його безпека і можливість використання у дітей і літніх осіб, жінок у період вагітності та годування груддю. Назаваль не містить діючих фармакологічних речовин і не має системної дії; є захисним медичним засобом, придатним для тривалого використання. Ефективність препарату «Назаваль» при алергічному риніті, згідно з результатами проведених досліджень, досягала 77 % [3, 7]; його використання знижувало потребу в застосуванні інших препаратів для контролю симптомів сезонного алергічного риніту. Дія мікроцелюлози при алергічному риніті розвивається швидко: вже на першому тижні як у дорослих, так і у дітей зменшуються симптоми алергічного риніту [18, 20].

У тих випадках, коли вищеперераховані заходи неефективні, виникає потреба у застосуванні медикаментозної терапії. При цьому слід пам'ятати, що призначаються тільки ті препарати, які не викликають несприятливого впливу на плід. Всі медикаментозні препарати мають різний ступінь ризику впливу на перебіг вагітності та розвиток плода.

При призначенні медикаментозної терапії вагітним у багатьох країнах орієнтуються на розроблену класифікацію категорій ризику призначення препаратів. Це класифікація Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами США (FDA – Food and Drugs Administration), розроблена в 1979 р. Дана класифікація ділить всі лікарські препарати для лікування вагітних на 5 категорій залежно від їх потенційного ризику (табл.) [5].

До лікарських препаратів, які використовуються для лікування алергічного риніту і дозволені до застосування у вагітних, належать:

- препарати кромогліцевої кислоти – вони є достатньо безпечними (категорія В), але рідко розглядаються в якості препаратів вибору під час вагітності через достатньо низьку їх ефективність;

- антигістамінні препарати місцевої дії – левокабастин, азеластин.

Антигістамінний препарат «Азеластин (Алергодил)» показав високу ефективність при алергічному риніті. Азеластин – похідне фталазінолу. Він є седативним

Таблиця. Класифікація FDA

Категорія	Назва	Визначення
A	<i>Безпечні</i>	Тератогенної дії препаратів не було виявлено ні в клініці, ні в експерименті. Може застосовуватися у будь-які терміни вагітності
B	<i>Умовно безпечні</i>	Відсутня тератогенність препаратів в експерименті на тваринах, однак адекватних клінічних даних немає. Або дослідження на тваринах показали несприятливий вплив на плід, але в достатній кількості досліджень за участю вагітних жінок не було продемонстровано ризику для плода ні в першому, ні в наступних триместрах вагітності
C	<i>Потенційно небезпечні</i>	Препарати несприятливо діяли на плід в експерименті, але адекватного клінічного контролю немає. Або ще немає достатньої кількості досліджень ні на тваринах, ні за участю вагітних жінок
D	<i>Небезпечні</i>	Препарати надавали несприятливу дію на плід в експерименті, але потенційна користь від їх використання перевищує ризик несприятливої дії на плід
X	<i>Шкідливі</i>	Препарати з тератогенністю, доведеною в експерименті та клініці

H<sub>1</sub>-гістаміноблокатором, надає антигістамінну, протиалергічну дію, знижує проникність капілярів та ексудацію, стабілізує мембрану опасистих клітин і перешкоджає вивільненню з них біологічно активних речовин, що викликають бронхоспазм і сприяють розвитку ранньої та пізньої стадій алергічних реакцій і запалення. Азалестин за ефективністю не поступається препаратам системної дії, наприклад лоратадину [6];

– топічні (назальні) ГКС – безпечність даної групи препаратів було доведено в багатьох клінічних дослідженнях. Прийом флутиказону пропіонату в період гестації не справляв побічного впливу на організм матері і перебіг вагітності. Найбільш вивченим препаратом серед ГКС є будесонід, який вважається препаратом першого вибору з числа назальних ГКС у вагітних [4, 6]. Високий рівень безпеки інтраназального будесоніду і його низька системна біоактивність підтверджені в ряді досліджень. Також встановлено, що суспензія будесоніду не передається через грудне молоко [5, 7]. Як і всі препарати при вагітності, інтраназальні ГКС повинні застосовуватися в мінімально ефективній дозі [6, 13, 19].

**ВИСНОВКИ.** Алергічний риніт є частим захворюванням і актуальною проблемою в багатьох країнах світу. Особливо правильно потрібно підходити до вирішення даної проблеми в акушерстві. Під час вагітності в організмі жінки виникає цілий ряд адаптаційних змін, направлених на забезпечення адекватного перебігу вагітності, росту і розвитку плода. Значна перебудова

життєдіяльності організму пов'язана зі змінами в системі крові, гемостазу та ендокринній системі. Все це може призвести до погіршення перебігу супутніх захворювань, в тому числі й алергічного риніту.

Вагітні з алергічним ринітом потребують динамічного спостереження, адекватного лікування, контролю і оцінки ефективності призначеної терапії. Передбачається планове проведення консилиуму у складі алерголога-імунолога, акушера, а при необхідності й інших спеціалістів, з метою визначення тактики лікування та профілактики загострень алергічних захворювань під час вагітності.

Саме тому для збереження здоров'я майбутньої матері і народження здорової дитини такими необхідними є знання про перебіг алергічного риніту у вагітних і причини його виникнення. Адже це дасть можливість правильно проводити підготовку, спостереження та лікування хворих на всіх строках вагітності.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** На жаль, дослідженнями, направленими на розробку тактики ведення вагітних, хворих на риніт, не займаються ані акушери-гінекологи, ані алергологи чи отоларингологи, про що свідчить наявність незначної кількості праць, присвячених цій темі. Це є дуже прикорм фактом, оскільки стійке порушення носового дихання може призвести до розвитку тяжких ускладнень не тільки у матері, а й у плода. Ось чому таким важливим є питання розробки способів профілактики і безпечної та ефективною терапії, що може значно покращити якість життя.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Курбачева О. М. Алергический ринит и беременность: возможности современной терапии / О. М. Курбачева, С. М. Швец // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 18. – С. 74–80.

2. Алергология и иммунология : национальное руководство / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.

3. Возможности использования нового назального спрея Назаваль в лечении и профилактике аллергического ринита / Т. В. Захаржевская, И. В. Сидоренко, В. К. Трескунов [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2009. – № 4. – С. 82–86.

4. Анализ подходов к лечению сезонного аллергического ринита у беременных / А. А. Камелева, Н. А. Чухарева,

Е. О. Халтурина [и др.] // Научно-практический журнал «Акушерство и гинекология». – 2016. – № 7. – С. 46–52.

5. Речиков В. А. Риск применения лекарственных препаратов при беременности: фокус на будесониде / В. А. Речиков, С. Н. Козлов // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – № 3. – С. 22–26.

6. Лусс Л. В. Алергія та вагітність / Л. В. Лусс // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – Т. 75, № 2. – С. 101–108.

7. Лопатин А. С. Диагностика и лечение ринита и риносинусита у беременных / А. С. Лопатин // Российский аллергологический журнал. – 2006. – № 1. – С. 6–12.

8. Пухлик С. М. Ринит у беременных / С. М. Пухлик // Ринология. – 2003. – № 4. – С. 18–23.

9. Васильева А. А. Тактика ведения больных аллергическим ринитом в период беременности / А. А. Васильева, Р. Ф. Хакимова // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, вып. 2. – С. 82–88.

10. Черных Н. М. Ринит беременных / Н. М. Черных // Российская ринология. – 2008. – № 4. – С. 31–33.

11. Шехман М. М. Острые респираторные заболевания у беременных / М. М. Шехман, Л. А. Положенкова // Гинекология: журнал для практических врачей. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 96–99.

12. Юрочко Ф. Аллергичний риніт. Відповіді не тільки для алергологів / Ф. Юрочко // Ринологія. – 2012. – № 2. – С. 59–64.

13. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) / J. Bousquet, N. Khaltaev, A. Cruz [et al.] // *Allergy*. – 2008. – Vol. 63, Suppl. 86. – P. 8–160.

14. Ellegard E. K. Pregnancy rhinitis / E. K. Ellegard // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2006. – Vol. 26 (1). – P. 119–135.

15. Emberlin J. C. Double blind placebo controlled cross over trial of inert cellulose powder, by nasal provocation with

grass pollen to assess efficacy of the product in controlling symptoms of hay fever in adults / J. C. Emberlin, R. A. Lewis // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2006. – Vol. 22, № 2. – P. 275–285.

16. Rhinitis in pregnancy / F. Gani, A. Braida, C. Lombardi [et al.] // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 35 (8). – P. 306–313.

17. Incaudo G. A. Diagnosis and treatment of allergic rhinitis and sinusitis during pregnancy and lactation / G. A. Incaudo // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2004. – Vol. 27(2). – P. 159–178.

18. Josling P. Use of cellulose powder for the treatment of seasonal allergic rhinitis / P. Josling, S. Steadman // *Adv. Ther.* – 2003. – Vol. 20, № 4. – P. 213–219.

19. Keles N. Treatment of allergic rhinitis during pregnancy / N. Keles // *Am. J. Rhinol.* – 2004. – Vol. 18(1). – P. 23–28.

20. Treating common problems of the nose and throat in pregnancy: what is safe? / P. V. Vlastarakos, L. Manolopoulos, E. Ferekidis [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2008. – Vol. 265 (5). – P. 499–508.

#### REFERENCES

1. Kurbacheva, O.M., & Shvets, S.M. (2013). Allergicheskiy rinit i beremennost: vozmozhnosti sovremennoi terapii [Allergic rhinitis and pregnancy: the possibilities of modern therapy]. *Effectivnaia farmakoterapiia – Effective pharmacotherapy*, 18, 74-80 [in Russian].

2. Khaitov, R.M., & Illina, N.I. (2009). *Alergologiya i immunologiya [Allergy and immunology]*. Moscow: GEOTAR-Media [in Russian].

3. Zakhapzhevskaya, T.V., Sydorenko, I.V., Treskunov, V.K. (2009). Vozmozhnosti ispolzovaniia novogo nazalnogo spreia Nazaval v lechenii i profilaktiki allergicheskogo rinita [The possibilities of using of the modern nasal spray Nazaval in the treatment and prevention of allergic rhinitis]. *Rossiiskii alergologicheskii zhurnal – Russian Allergy Journal*, 4, 82-86 [in Russian].

4. Kameleva, A.A., Chukhareva, N.A., Khalturina, Ye.O., Yesaian, R.M., Ushkalova, Ye.A., & Tkacheva, O.N. (2016). Analiz podkhodov k lecheniiu sezonnogo allergicheskogo rinita u beremennykh [The analysis of approaches to the treatment of season allergic rhinitis in pregnant]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 7, 46-52 [in Russian].

5. Krechikov, V.A., & Kozlov, S.N. (2008). Risk primeniia lekarstvennykh preparatov pri beremennosti: focus na budesonide [The risk of using medication during pregnancy: focus on budesonide]. *Atmosfera. Pulmonologiya i allergologiya – Atmosphere. Pulmonology and Allergology*, 3, 22-26 [in Russian].

6. Luss, L.V. (2012). Alergiia ta vahitnist [Allergy and pregnancy]. *Pediatrica, akusherstvo ta ginekologiya – Pediatric, Obstetrics and Gynecology*, 2, 101-108 [in Ukrainian].

7. Lopatin, A.S. (2006). Diagnostika i lecheniie rinita i rynosinusita u beremennykh [Diagnostics and treatment of rhinitis and rynosinusitis in pregnant]. *Rossiiskii alergologicheskii zhurnal – Russian Allergy Journal*, 1, 6-12 [in Russian].

8. Pukhlik, S.M. (2003). Rinit u beremennykh [Rhinitis in pregnant]. *Rinologiya – Rhinology*, 4, 18-23 [in Russian].

9. Vasilieva, A.A., & Khakimova R.F. (2015). Taktika vedeniia bolnykh allergicheskim rinitom v period beremennosti [Treatment of allergic rhinitis in women during pregnancy]. *Vesnik*

*sovremennoi klinicheskoi meditsiny – Messenger of Modern Medicine*, 8(2), 82-88 [in Russian].

10. Chernykh, N.M. (2008). Rinit beremennykh [Rhinitis in pregnant]. *Rossiiskaia rinologiya – Russian Rhinology*, 4, 31-33 [in Russian].

11. Shekman, M.M., & Polozhenkova, L.A. (2005). Ostryie respiratornyie zaboilevanie u beremennykh [Acute respiratory diseases in pregnant]. *Ginekologiya: zhurnal dlia prakticheskikh vrachei – Gynecology: Journal for Practical Doctors*, 2, 96-99 [in Russian].

12. Yurochko, F.B. (2012). Alerhichnyi rinit. Vidpovidy ne tilky dlia alerholohiv [Allergic rhinitis. Answers not only for allergists]. *Rynologiya – Rhinology*, 2, 59-64 [in Ukrainian].

13. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. (2008). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*, 63, (86), 8-160.

14. Ellegard, E.K. (2006). Pregnancy rhinitis. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 26 (1) 119-135.

15. Emberlin, J.C. (2006). Double blind placebo controlled cross over trial of inert cellulose powder, by nasal provocation with grass pollen to assess efficacy of the product in controlling symptoms of hay fever in adults. *Curr. Med. Res. Opin.* 22, (2), 275-285.

16. Gani, F., Braida, A., Lombardi, C., Del Giudice, A., Senna, G.E., Passalacqua, G. Rhinitis in pregnancy. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.*, 35 (8), 306-313.

17. Incaudo, G.A. (2004). Diagnosis and treatment of allergic rhinitis and sinusitis during pregnancy and lactation. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 27(2), 159-178.

18. Josling, P., Steadman, S. (2003). Use of cellulose powder for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Adv. Ther.*, 20 (4), 213-219.

19. Keles, N. (2004). Treatment of allergic rhinitis during pregnancy. *Am. J. Rhinol.*, 18 (1), 23-28.

20. Vlastarakos, P.V., Manolopoulos, L., Ferekidis, E., Antsaklis, A., Nikolopoulos, T.P. (2008). Treating common problems of the nose and throat in pregnancy: what is safe? *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 265 (5), 499-508.

Отримано 06.02.17

©І. Ю. Кузьміна, О. О. Кузьміна

Харківський національний медичний університет

## ВАЖЛИВІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ БІОМОЛЕКУЛЯРНИХ МАРКЕРІВ У ПАТОГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ У ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

**Мета дослідження** – вивчити біомолекулярні маркери при гіперплазії ендометрія (ГПЕ) в жінок у періоді перименопаузи і відповідність ступеня їх активності морфологічним змінам слизової оболонки матки.

**Матеріали та методи.** Досліджені 70 жінок із ГПЕ, що склали основну групу, з яких у 38 (54,5 %) хворих виявлені морфологічні ознаки простої форми типової гіперплазії ендометрія (ПГЕ), у 32 (45,5 %) – складної гіперплазії (СГЕ). 20 жінок склали контрольну групу. У 50 пацієнток з різними типами ГПЕ були проведені імуногістохімічні дослідження з визначенням маркера апоптозу – білка р53, маркерів проліферативної активності – протеїну Ki-67, білка р27 і рецепторів стероїдних гормонів – естрогену і прогестерону.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Показники експресії проонкогенного білка Ki-67 свідчать про високу проліферативну активність клітин ендометрія в жінок 2 групи із СГЕ ( $p < 0,05$ ), в той час як при ПГЕ цей показник був значно меншим та практично не відрізнявся від контрольної групи. Експресія антионкогенів білка р53 у залозах і клітинах стромы при СГЕ була значно нижче показників у біоптатах ендометрія у пацієнток з ПГЕ. Аналіз вмісту білків, що регулюють клітинний цикл, вказує на зниження вмісту інгібітору циклу р27. При ГПЕ відбувалося достовірне підвищення маркера проліферації Ki-67: при ПГЕ з 4,3 до 9,2 % (клітини епітелію), при СГЕ в біоптатах ендометрія з 11,1 до 23,4 %, а також зниження маркера апоптозу р53 з 10,7 до 4,3 % та з 13,4 до 5,8 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Також спостерігалась різна імуногістохімічна реакція естрогенових та прогестеронових рецепторів залежно від типу ГПЕ. Був запропонований алгоритм обстеження пацієнток із гіперпластичними процесами в перименопаузі, в основі якого лежить верифікація морфологічного діагнозу з використанням імуногістохімічних критеріїв.

**Висновок.** Диференційований підхід до діагностики ГПЕ оснований на імуногістохімічному визначенні біомолекулярних маркерів (Ki-67, р27, р53), що дозволяє не тільки прогнозувати перебіг гіперпластичного процесу, а й оцінити ефективність проведеного лікування.

**Ключові слова:** гіперплазія ендометрія; проліферація; біомолекулярні маркери; апоптоз; імуногістохімічні критерії.

### ВАЖНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОМОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

**Цель исследования** – изучить биомолекулярные маркеры при гиперплазии эндометрия (ГПЭ) у женщин в периоде перименопаузы и соответствие степени их активности морфологическим изменениям слизистой оболочки матки.

**Материалы и методы.** Обследованы 70 женщин с ГПЭ, составивших основную группу, из которых у 38 (54,5 %) больных выявлены морфологические признаки простой формы типичной гиперплазии эндометрия (ПГЭ), у 32 (45,5 %) – сложной гиперплазии (СГЭ). 20 женщин составили контрольную группу. У 50 пациенток с различными типами ГПЭ были проведены иммуногистохимические исследования по определению маркера апоптоза – белка р53, маркеров пролиферативной активности – протеина Ki-67, белка р27 и рецепторов стероидных гормонов – эстрогена и прогестерона.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Показатели экспрессии проонкогенного белка Ki-67 свидетельствуют о высокой пролиферативной активности клеток эндометрия у женщин 2 группы с СГЭ ( $p < 0,05$ ), в то время как при ПГЭ этот показатель был значительно меньше и практически не отличался от контрольной группы. Экспрессия антионкогенного белка р53 в железах и клетках стромы при СГЭ была значительно ниже показателей в биоптатах эндометрия у пациенток с ПГЭ. Анализ содержания белков, регулирующих клеточный цикл, указывает на снижение содержания ингибитора цикла р27. При ГПЭ происходило достоверное повышение маркера пролиферации Ki-67: при ПГЭ с 4,3 до 9,2 % (клетки эпителия), при СГЭ в биоптатах эндометрия с 11,1 до 23,4 %, а также снижение маркера апоптоза р53 с 10,7 до 4,3 % и с 13,4 до 5,8 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Также наблюдалась различная иммуногистохимическая реакция эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в зависимости от типа ГПЭ. Был предложен алгоритм обследования пациенток с ГПЭ в перименопаузе, в основе которого лежит верификация морфологического диагноза с использованием иммуногистохимических критериев.

**Вывод.** Дифференцированный подход к диагностике ГПЭ, основанный на иммуногистохимическом определении биомолекулярных маркеров (Ki-67, р27, р53), позволяет не только прогнозировать течение гиперпластического процесса, но и оценить эффективность проводимого лечения.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия; пролиферация; биомолекулярные маркеры; апоптоз; иммуногистохимические критерии.

### IMPORTANCE OF THE DETERMINATION OF BIOMOLECULAR MARKERS IN THE PATHOGENESIS OF DEVELOPMENT OF THE HYPERPLASTIC PROCESSES OF ENDOMETRYUM IN THE PERIMENOPAUSAL PERIOD

**The aim of the study** – to investigate biomolecular markers in endometrial hyperplasia (EH) in women in the perimenopausal period and the dependence of their activity to the morphological changes in the uterine mucosa.

**Material and Methods.** 70 women with EH who made up the basic group were examined, 38 (54.5 %) patients had morphological signs of a simple form of typical endometrial hyperplasia (TEH), 32 (45.5 %) had complicated hyperplasia (CEH). 20 women made up a control group. In 50 patients with different types of EH, immunohistochemical studies were performed to determine the

marker of apoptosis – p53 protein, markers of proliferative activity – Ki-67 protein, p27 protein and steroid hormone receptors – estrogens and progesterone.

**Results and Discussion.** The expression of the pro-oncogenic protein Ki-67 indicates a high proliferative activity of endometrial cells in women of the 2 group with CEH ( $p < 0.05$ ), while in the case of TEH was significantly less and did not differ from the control group. The expression of the antioncogenic protein of the p53 in glands and stromal cells with CEH was significantly lower than in endometrial biopsy specimens in patients with THE. Analysis of the content of proteins that regulate the cell cycle indicates a decrease in the content of the p27 cycle inhibitor. A positive increase in the proliferation marker of Ki-67 occurred with HE: at THE from 4.3 % to 9.2 % (epithelial cells), CHE in endometrial biopsies from 11.1 % to 23.4 %, and a decrease in the apoptosis marker of p53 from 10.7 % to 4.3 % and from 13.4 % to 5.8 %, respectively ( $p < 0.05$ ). There was also a different immunohistochemical reaction of estrogen and progesterone receptors depending on the type of EH. An algorithm for examining patients with EH in perimenopause was proposed, based on the verification of a morphological diagnosis using immunohistochemical criteria.

**Conclusions.** A differentiated approach to the diagnosis of EH based on immunohistochemical determination of biomolecular markers (Ki-67, p27, p53) allows not only to predict the course of the hyperplastic process, but also to evaluate the effectiveness of the treatment.

**Key words:** endometrial hyperplasia; proliferation; biomolecular markers; apoptosis; immunohistochemical criteria.

**ВСТУП.** Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) представляють одну з важливих проблем гінекології, оскільки є фоном для розвитку злоякісного процесу слизової оболонки тіла матки. Патогенез деяких типів гіперплазії дотепер залишається невідомим та служить приводом для дискусій [1]. Провідна роль у даній патології належить підвищеній естрогенній стимуляції в поєднанні з недостатністю прогестеронового впливу. Через естрогенові рецептори в ендометрії відбувається стимуляція проліферативних процесів, що обумовлює розвиток ГПЕ [3]. Відомо, що зростання, розмноження і функціонування залозистого епітелію регулюються фібробластами строми через продукти їх специфічної секреції, до яких належать колаген, еластин, протеоглікани і глікопротеїни [4]. Вони є структурними білками екстрацелюлярного матриксу, який відіграє ключову роль у фізіології клітини. Різноманіття патофізіологічних механізмів, що лежать в основі формування ГПЕ, пов'язані з фазами менструального циклу, які залежно від гормонального фону змінюють його структуру [5]. Своєчасна діагностика і правильний вибір терапії ГПЕ є основними факторами зниження захворюваності на рак ендометрія [6]. Тому загальновизнаною є гормонотерапія, ефективність якої значною мірою залежить від виду ГПЕ [7]. У зв'язку з цим, перспективним напрямком зниження частоти гіпер- і неопластичних процесів ендометрія є подальше вивчення патогенетичних і молекулярно-генетичних механізмів розвитку цього захворювання [8].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – вивчити біомолекулярні маркери при ГПЕ в жінок у періоді перименопаузи і відповідність ступеня їх активності морфологічним змінам ендометрія.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Дослідження проведено у 70 жінок з ГПЕ у віці від 48 до 55 років, що склали основну групу. До контрольної групи увійшли 20 жінок того ж віку, що надійшли в клініку для вишкрібання порожнини матки у зв'язку з кровотечею, але без гіперплазії ендометрія. Під час гістологічного дослідження зскрібків з порожнини матки пацієнток основної групи у 38 (54,5 %) хворих виявлені морфологічні ознаки простої форми типової гіперплазії ендометрія (ПГЕ), у 32 (45,5 %) – складної гіперплазії (СГЕ). На підставі гістологічного висновку і фази менструального циклу пацієнтки основної групи були розділені на дві групи, кожна з яких складалася з двох підгруп – А і В: підгрупа А – стан ендометрія у фазу проліферації, В – у фазу секреції. Кількість жінок у

підгрупах була розподілена таким чином: ПГЕ – I-A – 22 (57,9 %) і I-B – 16 (42,1 %), СГЕ – II-A – 19 (59,4 %) і II-B – 13 (40,6 %). При морфологічному дослідженні слизової оболонки матки жінок контрольної групи в 18 (93,3 %) випадках виявлено ендометрій фази проліферації, а в 2 (6,7 %) – фази секреції. Від кожної обстеженої пацієнтки було отримано інформовану згоду на проведення дослідження і лікування. Тактика ведення пацієнток з ГПЕ детермінована наказом МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676 «Про затвердження клінічних протоколів із акушерської та гінекологічної допомоги», згідно з яким лікування ГЕ включає I етап – видалення зміненого ендометрія з наступним морфологічним дослідженням. Також враховуються симптоматика, вік, супутня гінекологічна патологія, наявність репродуктивних планів, можливість оперативної або консервативної терапії.

Усім жінкам було проведено загальноклінічне та гінекологічне обстеження, ультрасонографію органів малого таза. В результаті проведеного дослідження виявилось, що, за даними УЗД малого таза, в жодній з обстежених жінок не було патології яєчників. Середнє М-ехо у пацієнток з ГПЕ склало (12,7±2,1) мм, а в контрольній групі – (5,7±1,4) мм ( $p < 0,05$ ).

Усім пацієнткам проводилося оперативне лікування в обсязі: гістоскопія і фракційне вишкрібання слизової матки з наступним гістологічним дослідженням зскрібків. Крім цього, у 50 пацієнток з різними типами ГПЕ нами були проведені імуногістохімічне дослідження з визначенням маркера апоптозу – білка p53, маркерів проліферативної активності – протеїну Ki-67, білка p27 і рецепторів стероїдних гормонів – естрогену і прогестерону.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Клініко-статистична характеристика пацієнток основної групи, що були досліджені, підтверджує високу частоту гінекологічної та соматичної захворюваності. Незважаючи на те, що захворювання органів репродуктивної системи були виявлені більш ніж у половини всіх обстежених жінок основної групи, хворі 2 групи зі СГЕ достовірно частіше (у 4,5 раза) страждали від захворювань молочної залози, ніж пацієнтки 1 групи зі ПГЕ.

Імуногістохімічні дослідження були проведені у 28 пацієнток 1 групи (1А – 16 та 1Б – 12), 22 пацієнток 2 групи (2-А – 12 та 2-Б – 10) та у 12 пацієнток контрольної групи. Після проведення комплексу імуногістохімічних досліджень ми дійшли висновку, що у пацієнток 1 А групи

експресія рецепторів до естрогенів була значно вищою, ніж у контрольній групі (рис. 1), а до прогестерону була помірно виражена і майже не відрізнялась від контрольної групи (рис. 2).

У хворих на ПГЕ 1 Б групи експресія рецепторів на естрогени та прогестерон була значно нижчою ( $p < 0,05$ ), ніж у пацієток контрольної групи, що передбачає низьку ефективність гормональної терапії у цієї категорії хворих.

У хворих 2 А та 2 Б груп, зі СГЕ, навпаки, експресія рецепторів до естрогенів та прогестерону була слабкою як у стромі, так і в епітелії залоз. Особливо слабка експресія в ендометрії і повна відсутність альфа-естроген-рецепторів у стромі була у жінок 2Б групі на 21–23 дні менструального циклу (рис. 3).

Аналіз результатів дослідження експресії проонкогенного білка Ki-67 свідчить про високу проліферативну активність клітин ендометрія в жінок 2 групи зі СГЕ ( $p < 0,05$ ), в той час як при ПГЕ цей показник був значно меншим та практично не відрізнявся від контрольної групи. Експресія антионкогенів білка p53 у залозах і клітинах стромі при СГЕ була значно нижче показників у біоптатах ендометрія у пацієток з ПГЕ. Аналіз вмісту білків, що регулюють клітинний цикл, вказує на зниження вмісту інгібітору циклу p27. При ПГЕ відбувалося достовірне підвищення маркера проліферації Ki-67 з 4,3 до 9,2 % (клітини епітелію), при СГЕ в біоптатах ендометрія з 11,1 до 23,4 %, а також зниження маркера апоптозу p53 з 10,7 до 4,3 % та з 13,4 до 5,8 % відповідно ( $p < 0,05$ ).

Проведені імуногістохімічні дослідження поглибили наші уявлення про патогенез ГПЕ, зокрема, була встановлена низька експресія рецепторів до стероїдних гормонів, висока експресія до проонкогенних і низька експресія до антионкогенних білків у пацієток з СГЕ. Ці дані підтверджують високий ризик розвитку онкологічної трансформації ендометрія при СГЕ і недоцільність проведення гормональної терапії у цієї категорії хворих.

Виявлені імуногістохімічні маркери розвитку ГПЕ дозволяють прогнозувати розвиток неопластичних змін і обумовлюють необхідність проведення даного дослідження.

Нами був запропонований алгоритм обстеження пацієток із гіперпластичними процесами в перименопаузі, в основі якого лежить верифікація морфологічного діагнозу з використанням імуногістохімічних критеріїв:

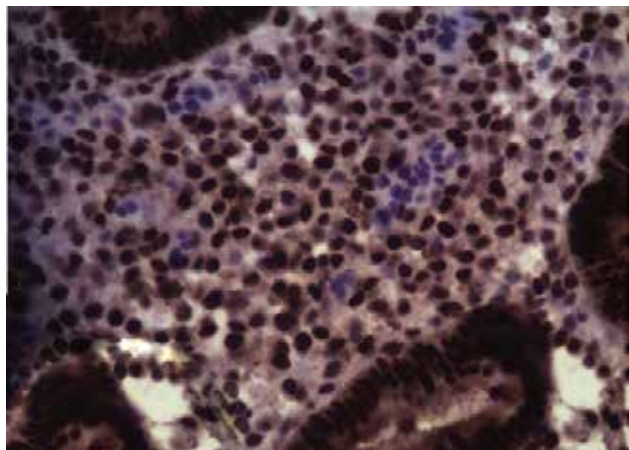


Рис. 1. Виразна експресія естроген-рецепторів.

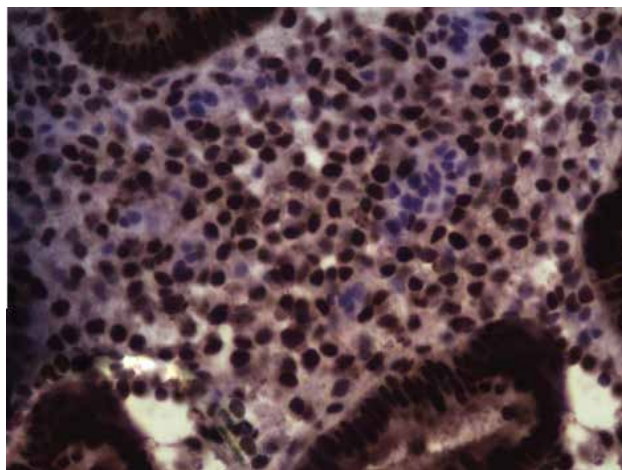


Рис. 2. Помірна експресія прогестерон-рецепторів.

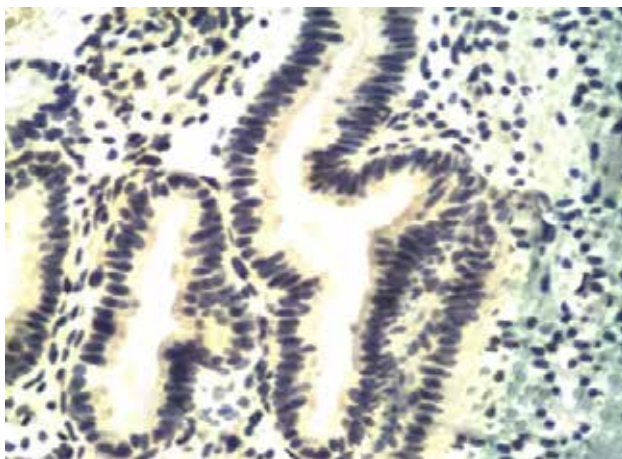


Рис. 3. Слабка експресія прогестеронових рецепторів.

наявність/відсутність експресії до рецепторів стероїдних гормонів, білків Ki-67, p53 та p27. З нашої точки зору, крім загальноновизнаних класичних патогенетичних детермінант розвитку ГПЕ, однією з основних причин можна впевнено вважати переважання процесів проліферації над апоптозом на тлі зміненого рецепторного статусу ендометрія, особливо в жінок з СГЕ.

Спроба комплексно впливати на зазначені патофізіологічні механізми, на наш погляд, дозволила суттєво підвищити ефективність лікування ГПЕ, знизити ризик рецидиву і прогресування процесу.

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, можливими молекулярними і клітинними патогенетичними детермінантами ПГЕ можуть бути фактори проліферації і апоптозу, що підтверджується достовірним підвищенням маркера проліферації Ki-67 з 4,3 до 9,2 % (клітини епітелію), при СГЕ в біоптатах ендометрія з 11,1 до 23,4 %, а також зниженням маркера апоптозу p53 з 10,7 до 4,3 % та з 13,4 до 5,8 % відповідно.

Диференційований підхід до діагностики ГПЕ оснований на імуногістохімічному визначенні біомолекулярних маркерів (Ki-67, p27, p53), що дозволяє не тільки прогнозувати перебіг гіперпластичного процесу, а й оцінити ефективність проведеного лікування. Можлива роль регуляторів клітинного циклу в патогенезі ГПЕ підтвер-

джується достовірним зниженням (в 1,3–4,3 рази) білка інгібітору клітинного циклу p27 в біоптатах пацієнток зі СГЕ. Розроблений комплекс клініко-лабораторних досліджень (включаючи імуногістохімічне дослідження) й лікувально-оздоровчих заходів дозволяє виділити групи ризику рецидивування гіперпластичних процесів і мож-

ливої малігнізації ендометрія і своєчасно призначити пацієнткам перименопаузального віку хірургічне лікування.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ** полягають у розробці диференційованого підходу до терапії різних форм ГПЕ залежно від визначення біомолекулярних маркерів патологічного процесу.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ashrafyan L. A. Modern possibilities of prevention and early diagnosis of pre-cancer and cancer of the reproductive organs / L. A. Ashrafyan, V. Kiselev // *Obstetrics and Gynecology*. – 2009. – № 4. – P. 24–29.
2. Павловская М. А. Гиперплазия эндометрия у женщин репродуктивного возраста: иммуноморфологические особенности патологии / М. А. Павловская, Л. В. Гутикова // *Медицинские новости*. – 2015. – № 5. – С. 70–73.
3. Davydov A. Endometrial hyperplasia: conceptual issues of diagnosis and treatment / A. Davydov, O. Kryzhanovskaya // *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. – 2009. – Vol. 8, № 2. – P. 77–82.
4. Павловская М. А. Современный взгляд на проблему лечения гиперплазии эндометрия / М. А. Павловская //

*Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2015. – № 3. – С. 32–39.

5. The state of the receptor apparatus of the endometrium and metabolism of estrogens in endometrial hyperplasia in the late reproductive period / J. E. Dobrokhotova, R. O. Yusupova, L. Z. Fayzulin [et al.] // *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. – 2009. – Vol. 8, № 3. – P. 52–57.

6. Chernuha G. E. Endometrial hyperplasia: prospects for development problems / G. E. Chernuha // *Obstetrics and Gynecology*. – 2009. – № 4. – P. 11–15.

7. Priority risk factors giperplaticeskikh the endometrium / E. A. Panova, G. F. Totchiev, I. Y. Mayskova [et al.] // *Bulletin of Peoples' Friendship University. Ser. "Medicine. Obstetrics and Gynecology"*. – 2010. – № 6. – P. 261–265.

## REFERENCES

1. Ashrafyan, L.A., & Kiselev, V. (2009). Modern possibilities of prevention and early diagnosis of pre-cancer and cancer of the reproductive organs. *Obstetrics and Gynecology*, 4, 24-29.
2. Pavlovskaya, M.A., Pavlovskaya, M.A., & Hutykova, L.V. (2015). Giperplaziya endometriya u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta: immunomorphologicheskiye osobennosti patologii [Endometrial hyperplasia in women of reproductive age, pathology immunomorphological features]. *Medytsynskye novosti – Medical News*, 5, 70–73.
3. Davydov, A., & Kryzhanovskaya, O. (2009). Endometrial hyperplasia: conceptual issues of diagnosis and treatment. *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 2 (8), 77–82.
4. Pavlovskaya, M.A. (2015). Sovremennyy vzglyad na problemu lecheniya giperplazii endometriya [Modern view

on the problem of treatment of endometrial hyperplasia]. *Reproduktyvnoye zdorovye. Vostochnaya Evropa – Reproductive Health Eastern Europe*, 3, 32–39.

5. Dobrokhotova, J.E., Yusupova, R.O., & Fayzulin, L.Z. (2009). The state of the receptor apparatus of the endometrium and metabolism of estrogens in endometrial hyperplasia in the late reproductive period. *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 3 (8) 52–57.

6. Chernuha, G.E. (2009). Endometrial hyperplasia: prospects for development problems. *Obstetrics and Gynecology*, 4, 11–15.

7. Panova, E.A., Totchiev, G.F., Mayskova, I.Y., Uzdenova, A.I., & Semyatov, S.D. (2010). Priority risk factors giperplaticeskikh the endometrium. *Bulletin of Peoples' Friendship University. Ser. "Medicine. Obstetrics and Gynecology"*, 6, 261–265.

Отримано 20.01.17

©С. Ст. Леуш<sup>1</sup>, А. С. Дем'яненко<sup>2</sup>, О. С. Загородня<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

<sup>2</sup>Перинатальний центр м. Києва

## МІНЛИВІСТЬ ВМІСТУ АНТИФОСФОЛІПІДНИХ АНТИТІЛ У ДРУГОМУ ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ У ПАЦІЄНТОК З РАННІМ ГЕСТОЗОМ

**Мета дослідження** – дослідити мінливість циркуляції антифосфоліпідних антитіл у вагітних залежно від перебігу першого триместру вагітності.

**Матеріали та методи.** Обстежено 109 вагітних з гестаційним терміном 11–12 тижнів, яких було розділено на 2 групи. Групу 1 утворили 58 вагітних, що мали прояви раннього гестозу, групу 2 – 51 вагітна з неускладненим перебігом першого триместру вагітності. У всіх вагітних в 11–12 та в 20 тижнів методом імуноферментного аналізу було визначено циркуляцію антитіл до основних фосфоліпідів, проаналізовано частоту виявлення різних субтипів антитіл при першому та другому обстеженні залежно від перебігу першого триместру вагітності.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Частота виявлення антифосфоліпідних антитіл в першому триместрі вагітності в обох групах не перевищувала 3,4–3,9 %, не більше 1-2 вагітних у кожній групі мали циркуляцію двох або більше субтипів антитіл. Переважним субтипом, що його було виявлено в обох групах, були Ig G до кардіоліпіну. Вже в 20 тижнів між групами було виявлено відмінності – в групі 2 частота виявлення антитіл до негативно зарядженого фосфатидилсерину сягнула 13,7 %, а нейтрального фосфатидилетаноламіну – 17,6 %, в групі частка вагітних з виявленими антитілами до фосфоліпідів залишилась сталою.

**Висновки.** Вагітним властива мінливість концентрації АФА протягом першої половини гестації – від незначної частоти виявлення їх в 11–12 тижнів до значного зростання в 20 тижнів. Враховуючи домінування антифосфоліпідних антитіл до негативно заряджених фосфоліпідів у вагітних в 20 тижнів, які не мали їх у першому триместрі, їх поява може бути свідченням початку ендотеліальної дисфункції, що лежить в основі більшості акушерських ускладнень. Частота появи АФА до негативно заряджених фосфоліпідів є меншою серед пацієнток з раннім гестозом, ніж серед жінок з неускладненим перебігом першого гестаційного триместру.

**Ключові слова:** антифосфоліпідні антитіла; ранній гестоз.

## ИЗМЕНЧИВОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С РАННИМ ГЕСТОЗОМ

**Цель исследования** – исследовать изменчивость циркуляции антифосфолипидных антител у беременных в зависимости от течения первого триместра беременности.

**Материалы и методы.** Обследовано 109 беременных с гестационным сроком 11–12 недель, которые были разделены на 2 группы. Группу 1 образовали 58 беременных, имевших проявления раннего гестоза, группу 2 – 51 беременная с неосложненным течением первого триместра беременности. У всех беременных в 11–12 и в 20 недель методом иммуноферментного анализа было определено циркуляцию антител к основным фосфолипидам, проанализирована частота выявления различных субтипов антител при первом и втором обследовании в зависимости от течения первого триместра беременности.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Частота выявления антифосфолипидных антител в первом триместре беременности в обеих группах не превышала 3,4–3,9 %, не более 1-2 беременных в каждой группе имели циркуляцию двух или более субтипов антител. Преобладающим субтипом, который был обнаружен в обеих группах, были Ig G к кардиолипину. Уже в 20 недель между группами были обнаружены различия – в группе 2 частота выявления антител к отрицательно заряженному фосфатидилсерину достигла 13,7 %, а нейтральному фосфатидилетаноламину – 17,6 %, в группе доля беременных с выявленными антителами к фосфолипидам осталась неизменной.

**Выводы.** Беременным свойственна изменчивость концентрации АФА в течение первой половины гестации – от незначительной частоты выявления их в 11–12 недель к значительному росту в 20 недель. Учитывая доминирование антифосфолипидных антител к отрицательно заряженным фосфолипидам у беременных в 20 недель, которые не имели антител в первом триместре, их появление может быть свидетельством начала эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе большинства акушерских осложнений. Частота появления АФА к отрицательно заряженным фосфолипидам меньше среди пациенток с ранним гестозом, чем среди женщин с неосложненным течением первого гестационного триместра.

**Ключевые слова:** антифосфолипидные антитела; ранний гестоз.

## VARIABILITY OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES CIRCULARION IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY IN PATIENTS WITH EARLY GESTOSIS

**The aim of the study** – to investigate the variability of circulating antiphospholipid antibodies in pregnant women, depending on the course of the first trimester of pregnancy.

**Materials and Methods.** The study involved 109 pregnant women with gestational period of 11–12 weeks, who were divided into 2 groups. Group 1 included 58 pregnant women who had vomiting in the first trimester, group 2 – 51 pregnant women with uncomplicated course of the first trimester. The circulation of antibodies to phospholipids by ELISA was determined in all pregnant women in the 11–12 and 20 weeks, incidence of different subtypes of antibodies in the first and second examination depending on the course of the first trimester of pregnancy was analyzed.

**Results and Discussion.** The frequency of antiphospholipid antibodies circulation in the first trimester of pregnancy in both groups did not exceed 3.4–3.9 %, not more than 1–2 pregnant women in each group had a circulation of two or more subtypes of



antibodies. The predominant subtype that it was found in both groups were Ig G to cardiolipin. Already in 20 weeks between the groups were found differences – in group 2 – incidence of antibodies to negatively charged phosphatidylserine reached 13.7 % and phosphatidylethanolamine neutral – 17.6 %, in the group the part of pregnant women with antibodies to phospholipids remained constant.

**Conclusions.** Pregnant women have variability AFA concentrations during the first half of gestation – from small detection frequency of 11–12 weeks in a significant increase in 20 weeks. Given the dominance of antiphospholipid antibodies to negatively charged phospholipids in pregnant women at 20 weeks that AFA had in the first trimester, their appearance can be a sign of early endothelial dysfunction that underlies most obstetric complications. The frequency of AFA to negatively charged phospholipids is lower among patients with vomiting in first trimester than women with uncomplicated course of the first trimester.

**Key words:** antiphospholipid antibodies; early gestosis.

**ВСТУП.** На сьогодні вважають за доведене міркування про антифосфоліпідний синдром (АФС) як підґрунтя розвитку більшості акушерських ускладнень. У свою чергу, виникнення АФС пов'язують із формуванням імунної відповіді проти складників клітинних мембран – фосфоліпідів [1]. Така пряма клініко-лабораторна залежність спонукала багатьох дослідників до вивчення та монофакторного пояснення саме циркуляцією антифосфоліпідних антитіл певних акушерських ускладнень [2]. Серед іншого, дослідженнями І. Б. Венцівської та співавт. (2008) [3] було продемонстровано зв'язок передчасного відшарування нормально розташованої плаценти з виявленням антитіл до фосфоліпідів. Патогенетичне лікування АФС до настання вагітності або в першій її половині дійсно демонструє ефективні результати переважно стосовно профілактики невиношування [4]. Проте наразі відсутні навіть попередні дані про можливість прогнозування шляхом виявлення АФА та профілактики призначенням антитромботичної терапії більш пізніх ускладнень вагітності – затримки росту плода та пізнього гестозу [5]. Одним із можливих пояснень такого є мінливість циркуляції АФА в процесі гестації.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – дослідити мінливість циркуляції антифосфоліпідних антитіл у вагітних залежно від періоду першого триместру вагітності.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Було обстежено 109 вагітних, що вперше звернулись для взяття на облік до жіночих консультацій № 1 та № 2 Голосіївського району м. Києва і жіночої консультації поліклінічного відділення Клінічної лікарні Міністерства охорони здоров'я України. До обстеження свідомо не включали вагітних після допоміжних репродуктивних технологій, травмованих та оперованих за невідкладними показаннями під час даної вагітності, осіб, що зазнали гострого внутрішнього захворювання, а також токсикоінфекції або отруєння, з важкими формами екстрагенітальної патології, беручи до уваги необхідність щодо них тривалої медикаментозної терапії. У всіх пацієнток було виконано УЗД, що підтвердило життєздатну одноплідну вагітність. Вагітні, включені до дослідження, на момент першого звернення мали термін гестації від 5 до 10 тижнів. Залежно від наявності раннього гестозу, вагітних було розподілено на 2 групи. До *першої групи* добрано 58 вагітних, що протягом першого триместру вагітності відмічали блювання різного ступеня виразності – від 3 до 10 разів на добу. Розвиток надмірного блювання, що вимагало госпіталізації та інфузійної терапії, був критерієм виключення з дослідження. Пацієнткам першої групи було рекомендовано немедикаментозні (корекція дієти та режиму харчування) та медикаментозні методи впливу на ранній токсикоз (препарати, що містять екстракт імбиру, вітаміни групи В). До *другої групи* ввійшла

51 вагітна, що не мала ознак раннього гестозу, або його прояви було обмежено незначною нудотою, яка не порушувала працездатності та якості життя жінки. Важливо відмітити, що за віком, росто-ваговими показниками, кількістю вагітностей та пологів в анамнезі пацієнтки обох груп не відрізнялись між собою.

У всіх вагітних в терміні 11–12 тижнів методом імуноферментного аналізу було вивчено концентрацію АФА різних субтипів – Ig класу G до кардіоліпіну (CL Ig G), фосфатидилсерину (PS Ig G), фосфатидилетаноламіну (PE Ig G), фосфатидилгліцеролу (PG Ig G) та фосфатидилхоліну (PC Ig G). Референтними значеннями для всіх імуноглобулінів була концентрація 50 MPL, вищий результат вважався позитивним. Враховуючи широкий діапазон референтних значень, у кожній групі було визначено частку вагітних з позитивним результатом тесту.

Повторне визначення всіх перерахованих чинників було здійснено в 20 тижнів вагітності.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано з застосуванням критерію Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Циркуляція АФА, яку виявлено двічі з інтервалом 12 тижнів, є лабораторним критерієм діагнозу антифосфоліпідного синдрому. Такий часовий діапазон фактично робить неможливим обґрунтовану діагностику АФС під час вагітності, адже від перших проявів типових для синдрому акушерських ускладнень до їх повноцінної реалізації (передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, плацентарна дисфункція, внутрішньотробна загибель плода, тяжка форма пізнього гестозу) минає значно менше часу. Крім того, варто приділити увагу мінливості циркуляції АФА протягом вагітності, що також має вплив на діагностику синдрому.

Згідно з отриманими нами результатами, частота виявлення АФА серед вагітних у першому триместрі є незначною – близько 5–6 % всіх жінок мають циркуляцію одного або більше субтипів антитіл (табл. 1). Такий результат відповідає літературним даним [6].

Якщо аналізувати відмінності між групами, то на частоту виявлення АФА не впливала наявність раннього гестозу. Не більше 2-3 пацієнток у кожній групі мали циркуляцію 2 субтипів АФА, в першій групі в однієї пацієнтки виявлено позитивний результат щодо 3 субтипів. Найбільш поширеним субтипом в обох групах були антикардіоліпінові Ig.

Фосфоліпіди являють собою структурно подібні молекули, утворені гліцеринним скелетом з фосфодіетерними групами, з'єднаними зі спиртовими полярними групами та двома етерифікованими гліцерином жирними кислотами. В клітинах людини спиртові групи утворені азотистими основами (холін, етаноламін, серин), гліце-

Таблиця 1. Виявлення антифосфоліпідних антитіл в обстежених вагітних, %

Субтип антитіл	Група 1 (n=58)		Група 2 (n=51)	
	11–12 тижнів	20 тижнів	11–12 тижнів	20 тижнів
CL Ig G	3,4	5,2	3,9	5,9
PS Ig G	1,7	5,2	2,0	13,7*
PE Ig G	1,7	6,8	2,0	17,6*
PG Ig G	1,7	3,4	2,0	5,9
PC Ig G	–	1,7	–	–

Примітка. \* – різниця статистично вірогідна в динаміці групи.

рино або інозитолом. Відповідно, фосфоліпіди іменують фосфатидилхоліном (стара назва – лецитин, PC), фосфатидилетаноламіном (стара назва – кефалін, PE), фосфатидилсеріном (PS), фосфатидилгліцеріном (PG), фосфатидилінозитолом та дифосфатидилгліцеріном (кардіоліпін). Унікальність кардіоліпіну полягає у наявності в його складі двох діетерних фосфатних груп, з'єднаних з молекулою гліцерину. Хімічна структура полярної «голови» визначає кінцевий електричний заряд та йонний стан фосфоліпіду. PC та PE мають негативно заряджену фосфатну групу й позитивно заряджену аміногрупу, тому електрично нейтральні, за що названі нейтральними фосфоліпідами. Ці два фосфоліпіди метаболічно пов'язані один з одним і є головними ліпідами, що забезпечують так звану ламелярну конфігурацію, типову для всіх клітинних мембран, коли фосфоліпіди розташовані двома шарами, де гідрофобні ланцюжки жирних кислот орієнтовані в середину мембрани, а гідрофільні полярні групи – назовні. Фосфатидилсерин, фосфатидилгліцерол, фосфатидилінозитол та кардіоліпін – негативні, або аніонні фосфоліпіди, мають негативно заряджену фосфатну групу, фосфатидилінозитол взагалі не має аміногрупи [7].

Клітинній мембрані практично всіх клітин властива виразна асиметрія в розподілі фосфоліпідів різних класів у зовнішньому та внутрішньому шарах. Похідні холіну нейтральні фосфоліпіди сфінгомелін та PC локалізуються на зовнішній поверхні мембрани спільно з незначною кількістю PE. Внутрішня (цитозольна) поверхня утворена невеликою кількістю PC, сфінгомеліну, і переважно PE, а також PS та фосфатидилінозитолу. Кардіоліпін відсутній на плазматичних мембранах, на котрих до 50–60 % загального пулу фосфоліпідів складає сфінгомелін і PC, 20–30 % – PE, 10–15 % – PS. З'ясовано, що збереження фосфоліпідної асиметрії підтримується складним процесом, пов'язаним з активністю АТФ та ферменту амінофосфоліпідтранслокази, що зрушує амінофосфоліпіди в напрямі внутрішнього шару мембрани [8, 9]. Тобто в нормі аніонні (кислі) фосфоліпіди на зовнішній поверхні біомембран відсутні. Втрата клітиною нормальної структури неодмінно спричинить втрату асиметрії мембранних фосфоліпідних шарів і приведе до екстерналізації аніонних фосфоліпідів (насамперед ФС). Цей процес відіграє важливу фізіологічну роль у розвитку локальної реакції зсідання крові. В нормальних умовах поява на зовнішньому боці мембрани аніонних ФС стимулює швидке видалення таких клітин з кровообігу [6].

Для утворення АТ взагалі та АФА зокрема необхідна поява на зовнішній поверхні мембрани антигенних детермінант, якими є кислі (аніонні) фосфоліпіди. Проілюструвати це явище зручно за допомогою прокоагулянтної

активності тромбоцитарних фосфоліпідів, що ґрунтується на такому ж процесі екстерналізації.

З огляду на участь у процесах коагуляції фосфоліпіди мембран тромбоцитів поділяються на 2 групи: 1) позбавлені прокоагулянтної активності холінові – фосфатидилхолін та сфінгомелін, 2) прокоагулянтно активні: нейтральний фосфатидилетаноламін, та кислі фосфатидилсерин і фосфатидилінозитол. Фосфоліпіди першої групи розподілені по обох поверхнях клітинної мембрани неактивованих тромбоцитів. Фосфоліпіди другої групи в неактивованих тромбоцитах локалізовані переважно на внутрішній поверхні мембрани. В процесі активації тромбоцита концентрація PE, PS та фосфатидилінозитолу зовні мембрани значно зростає та утворює прокоагулянтну поверхню, необхідну для фіксації, активації та взаємодії плазмових білків гемостазу. Крім того, такий перерозподіл змінює гнучкість клітинної мембрани, що також важливо для перебігу гемостатичних реакцій. Кислі (аніонні) фосфоліпіди мембран тромбоцитів PS та PG називають фактором 3 тромбоцитів, або тромбоцитарним тромбопластином.

Тобто, як і для зовнішнього шляху коагуляції, для початку антитілоутворення необхідні умови, при котрих компоненти внутрішньої поверхні клітинних мембран екстерналізуються. Наступною істотною обставиною є інтенсивність цієї екстерналізації, спрощено кажучи – масштаб uszkodження мембран та тривалість впливу патогенного фактора.

Проаналізувавши розподіл виявлених антитіл за субтипами, констатуємо, що в 20 тижнів переважно реєструється циркуляція АФА до негативно заряджених фосфоліпідів. Враховуючи неускладнений перебіг вагітності у всіх пацієнок (відсутність випадків переривання вагітності, первинної плацентарної дисфункції та інших клінічних проявів тромбофілії), циркуляція АФА у них ще не є захворюванням та важко говорити про її значення в перебігові вагітності та прогнозуванні віддалених ускладнень, власне, це і стане предметом подальшого дослідження. Втім, вже можемо зробити висновки про процес екстерналізації негативних фосфоліпідів, що є проявом мембранної нестабільності. Видається дивним і потребує прискіпливого вивчення той результат, що значно меншою мірою цей процес властивий жінкам, які протягом першого триместру вагітності мали клінічні прояви раннього гестозу. В перспективі подальших досліджень передбачається дослідити саме механізм протективного впливу блювання в першому триместрі вагітності на попередження uszkodження мембран.

**ВИСНОВКИ. 1.** Вагітним властива мінливість концентрації АФА протягом першої половини гестації – від не-

значної частоти виявлення їх в 11–12 тижнів до значного зростання в 20 тижнів.

2. Враховуючи домінування антифосфоліпідних анти-тіл до негативно заряджених фосфоліпідів у вагітних в 20 тижнів, які не мали АФА в першому триместрі, їх поява може бути свідченням початку ендотеліальної дисфункції, що лежить в основі більшості акушерських ускладнень.

3. Частота появи АФА до негативно заряджених фос-

фоліпідів є меншою серед пацієнок з раннім гестозом, ніж серед жінок з неускладненим перебігом першого гестаційного триместру.

#### ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

полягають у вивченні залежності циркуляції антифосфоліпідних антитіл та пізніх ускладнень вагітності. Зокрема, поява антитіл до негативно заряджених фосфоліпідів може стати маркером тяжких форм пізнього гестозу.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Макацарія А. Д. Антифосфоліпідний синдром в акушерській практиці / А. Д. Макацарія. – М. : Руссо, 2001. – 343 с.
2. Загородня О. С. Вплив антифосфоліпідного синдрому на перебіг пологів / О. С. Загородня // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2014. – № 4. – С. 23–27.
3. Венцківська І. Б. Носійство антифосфоліпідних анти-тіл в патогенезі передчасного відшарування нормально розташованої плаценти / І. Б. Венцківська, О. С. Загородня, К. О. Венцківський // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2008. – № 1. – С. 16–18.
4. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. Руководство для врачей / [А. Д. Макацарія, В. О. Бицадзе, С. М. Баймурадова и др.]. – М. : «Триада-Х», 2008. – 152 с.
5. Alijotas-Reig J. Anti-beta(2)-glycoprotein-I and anti-phosphatidylserine antibodies in women with spontaneous pregnancy

- loss / J. Alijotas-Reig, R. Ferrer-Oliveras, M. J. Rodrigo-Anoro [et al.] // Fertil. Steril. – 2009. – Vol. 16. – P. 67.
6. Насонов Е. Л. Антифосфоліпідний синдром / Е. Л. Насонов. – М. : Литтерра, 2004. – 434 с.
7. McNeil H. P. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies / H. P. McNeil, C. N. Chesterman, S. A. Krilis // Adv. Immunol. – 1991. – Vol. 49. – P. 193–280.
8. Schroit A. J. Transbilayer movement of phospholipids in red cell and platelet membrane / A. J. Schroit, R. F. A. Zwaal // Biochem. Biophys. Acta. – 1991. – Vol. 1071. – P. 313–329.
9. Devaux P. F. Protein involvement in transmembrane lipid asymmetry / P. F. Devaux // Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct. – 1992. – Vol. 21. – P. 417–439.
10. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway / M. Mulla, J. Brosens, L. Chamley [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2009. – N 62 (2). – P. 96–111.

#### REFERENCES

1. Makatsariia, A.D. (2001). *Antifosfolipidnyi sindrom v akusherskoi praktike [Antiphospholipid syndrome in obstetrics practice]*. Moscow: Russo [in Russian].
2. Zagorodnia, O.S. (2014). Vplyv antyfosfolipidnoho syndromu na perebih polohiv [Antyphospholipid syndrome on labour course]. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoii ta laboratornoii medytsyny – Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine*, 4, 23-27 [in Ukrainian].
3. Ventskivska, I.B., Zahorodnia, O.S., & Ventskivskiy, K. (2008). Nosiistvo antyfosfolipidnykh antytil v patohenezi peredchasnoho vidsharuvannia platsenty [Antyphospholipid antibodies circulation in preterm placenta abruption pathogenesis]. *Zdobutky klinichnoii ta eksperymentalnoii medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 1, 16-18.
4. Makatsariia, A.D., Bitsadze, V.O., Baimuradova, S.M., Perederiaeva E.B., & Pshenichnikova, T. B. (2008). *Profilaktika povtornykh oslozhnenii beremennosti v usloviiakh trombofilii [Prevention of repeat pregnancy loss by thrombophilia]*. Moscow: Triada-X [in Russian].

5. Alijotas-Reig, J., Ferrer-Oliveras, R., & Rodrigo-Anoro, M. (2009). Anti-beta(2)-glycoprotein-I and anti-phosphatidylserine antibodies in women with spontaneous pregnancy loss. *Fertil. Steril.*, 16, 67.
6. Nasonov, Ye.L. (2007). *Antifosfolipidnyi sindrom [Antiphospholipid syndrome]*. Moscow: Littera [in Russian].
7. McNeil, H., Chesterman, C., & Krilis, S. (1991). Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv. Immunol.*, 49, 193-280.
8. Schroit, A., & Zwaal, R. (1991). Transbilayer movement of phospholipids in red cell and platelet membrane. *Biochem. Biophys. Acta.*, 1071, 313-329.
9. Devaux, P. (1992). Protein involvement in transmembrane lipid asymmetry. *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, 21, 417-439.
10. Mulla, M., Brosens, J., & Chamley, L. (2009). Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 62(2), 96-111.

Отримано 16.01.17

©Н. В. Литвин, Н. І. Генік

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

## ОЦІНКА ПРИЧИН РАННІХ ВТРАТ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ, ВКЛЮЧЕНИХ У ПРОГРАМУ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

**Мета дослідження** – оцінка перебігу першого триместру вагітності у пацієнток із лікованим безпліддям, включених у програму допоміжних репродуктивних технологій та визначення провідних етіологічних чинників, що обумовлюють розвиток локального непрогресуючого відшарування хоріона та ранні репродуктивні втрати.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз 1864 карт стаціонарних хворих із загрозою переривання вагітності та діагностованим початковим мимовільним викиднем, які перебували на лікуванні у відділеннях невиношування, гінекологічному відділенні міського пологового будинку м. Івано-Франківськ, а також у гінекологічному відділенні Прикарпатського центру репродукції людини за період 2011–2016 років. У контрольну групу увійшли 100 здорових вагітних. У 698 випадках пацієнтки були включені у програму допоміжних репродуктивних технологій. У 542 випадках (37,44 %) було діагностовано ретрохоріальні гематоми, з них у 196 пацієнток (36,16 %) (основна група) – із заплідненням *in vitro*, у 346 випадках (група порівняння) – при вагітності, яка настала у фізіологічному циклі.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Отримані нами дані щодо віку пацієнток досліджуваних груп дозволили припустити ризик виникнення ретрохоріальної гематоми частіше у юних пацієнток та жінок віком старше 30 років, вагомим чинником також був і паритет вагітностей. Результати проведеного клініко-анамнестичного аналізу продемонстрували переважання гестаційних втрат у терміни 5–7 тижнів вагітності (63,41 %). У структурі причин ранніх викиднів анатомічні фактори склали 18,08 %, гормональні порушення – 36,53 %, вроджені та набуті тромбофілічні стани, включаючи аутоімунні і генетичні, відмічено у 27,30 %, особливості кариотипу подружжя – у 10,33 % спостережень, інфекційно-запальний фактор – у 63,83 % пацієнток. Доведено значиму роль інфекційного фактора в генезі репродуктивних втрат: при гістологічному дослідженні виявлено морфологічні ознаки хронічного ендометриту (62,19 %), висхідного інфекційного ураження плідного яйця (54,87 %), гравідарної гіпоплазії ендометрія (20,91 %). Одним із важливих факторів розвитку ретрохоріальних гематом у жінок із лікованим безпліддям може слугувати ендокринний дисбаланс, встановлений у даній категорії пацієнток, який проявляється зростанням частки оперативних втручань на органах малого таза, високим відсотком нейроендокринних розладів у вигляді порушень менструального циклу, оваріальної дисфункції, недостатності лютеїнової фази та гіпоестрогенного гормонального фону у жінок даної категорії.

**Висновки.** Невиношування вагітності у першому триместрі у жінок із лікованим безпліддям є достатньо серйозною патологією, вагомість якої набуває особливого значення у випадку лікованого непліддя та використання допоміжних репродуктивних технологій, що вимагає поглибленого обстеження пацієнток для виявлення імовірних причин ранніх репродуктивних втрат та відкриває перспективи подальших досліджень.

**Ключові слова:** безплідність; невиношування вагітності; ретрохоріальна гематома; допоміжні репродуктивні технології; фактори ризику.

## ОЦЕНКА ПРИЧИН РАННИХ ПОТЕРЬ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ПРОГРАММУ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

**Цель исследования** – оценка хода первого триместра беременности у пациенток с бесплодием, включенных в программу вспомогательных репродуктивных технологий, и определение ведущих этиологических факторов, обуславливающих развитие локального непрогрессирующего отслоения хориона и ранние репродуктивные потери.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 1864 карт стационарных больных с угрозой прерывания беременности и диагностированным начальным самопроизвольным выкидышем, которые находились на лечении в отделениях невынашивания, гинекологическом отделении городского роддома г. Ивано-Франковск, а также в гинекологическом отделении Прикарпатского центра репродукции человека за период 2011–2016 гг. В контрольную группу вошли 100 здоровых беременных. В 698 случаях пациентки были включены в программу вспомогательных репродуктивных технологий. В 542 случаях (37,44 %) были диагностированы ретрохориальные гематомы, из них в 196 пациенток (36,16 %) (основная группа) – с оплодотворением *in vitro*, в 346 случаях (группа сравнения) – при беременности, наступившей в физиологическом цикле.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Полученные нами данные относительно возраста пациенток исследуемых групп позволили предположить риск возникновения ретрохориальной гематомы чаще у молодых пациенток и женщин в возрасте старше 30 лет, весомым фактором также был и паритет беременностей. Результаты проведенного клинико-анамнестического анализа продемонстрировали преобладание гестационных потерь в сроки 5–7 недель беременности (63,41 %). В структуре причин ранних выкидышей анатомические факторы составляли 18,08 %, гормональные нарушения – 36,53 %, врожденные и приобретенные тромбофилические состояния, включая аутоиммунные и генетические, отмечено в 27,30 %, особенности кариотипа супругов – в 10,33 % наблюдений, инфекционно-воспалительный фактор – в 63,83 % пациенток. Доказано значимую роль инфекционного фактора в генезисе репродуктивных потерь: при гистологическом исследовании обнаружены морфологические признаки хронического эндометрита (62,19 %), восходящего инфекционного поражения плодного яйца (54,87 %), гравидарной гипоплазии эндометрия (20,91 %). Одним из важных факторов развития ретрохориальных гематом у женщин с бесплодием может служить эндокринный дисбаланс, установленный в данной категории пациенток, который проявляется ростом доли оперативных вмешательств на органах малого таза, высоким процентом нейроэндокринных расстройств в виде нарушений менструального цикла, овариальной дисфункции, недостаточности лютеиновой фазы и гипоестрогенного гормонального фона у женщин данной категории.

**Выводы.** Невынашивание беременности в первом триместре у женщин с бесплодием является достаточно серьезной патологией, значение которой приобретает особое значение в случае леченого бесплодия и использования вспомогательных репродуктивных технологий, требует углубленного обследования пациенток для выяснения возможных причин ранних репродуктивных потерь и открывает перспективы дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** бесплодие; невынашивание беременности; ретрохориальная гематома; вспомогательные репродуктивные технологии; факторы риска.

#### ASSESSMENT OF CAUSES OF EARLY PREGNANCY LOSS IN WOMEN WITH INFERTILITY INCLUDED IN THE PROGRAM OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

**The aim of the study** – to evaluate the course of the first trimester of pregnancy in patients with infertility, included in the program of assisted reproductive technologies and to identify the principal etiological factors leading to the development of local non-progressive chorionic detachment and early reproductive loss.

**Materials and Methods.** A retrospective analysis of 1864 medical charts of patients with threatening miscarriages and diagnosed primary spontaneous abortion had been carried out. These women had been treated at the Gynaecological Department of the City Maternity Hospital (Ivano-Frankivsk), and in the Gynaecological Department of Pre-Carpathian Centre for Human Reproduction for the period of 2011–2016. The control group consisted of 100 healthy pregnant women. In 698 cases, the patients were included in the program of assisted reproductive technologies. In 542 cases (37.44 %) patients suffered from subchorionic hematoma, 196 of them (36.16 %) (principal group) were fertilized in vitro; in 346 cases (comparison group) pregnancy occurred in physiological cycle.

**Results and Discussion.** The obtained data on the patients' age in the study groups made possible to assume the risk of subchorionic hematoma more often in young patients and women over the age of 30 years; the parity of pregnancies was also of great significance. The results of clinical and anamnestic analysis showed the prevalence of gestational losses in terms of 5–7 weeks of pregnancy (63.41 %). Among the causes of early abortions – anatomical factors accounted for 18.08 %, hormonal disorders – 36.53 %, congenital and acquired thrombophilic states (including autoimmune and genetic disorders) were observed in 27.30 %, peculiarities of couple karyotype – in 10.33 % of cases, infectious inflammatory factor – in 63.83 % of patients. A significant role of infectious factor in the genesis of reproductive losses was proved: histological examination revealed morphological signs of chronic endometritis (62.19 %), rising infectious lesions of fertilized eggs (54.87 %), endometrial hypoplasia (20.91 %). One of the important factors of subchorionic hematoma development in women with treated infertility can be endocrine imbalance, diagnosed in this category of patients, which manifests itself as growing proportion of surgical interventions on the pelvic organs, a high percentage of neuroendocrine disorders, such as menstrual disorders, ovarian dysfunction, luteal phase deficiency and hypoeostrogenic endocrine profile in women of this category.

**Conclusions.** Basing on the analysis, we can summarize that miscarriages in the first trimester in women with treated infertility is a very serious pathology, the seriousness of which is obvious in the case of treated infertility and applying of assisted reproductive technologies, which requires a meticulous examination of patients for revealing probable causes of early reproductive losses and opens a prospect for further research.

**Key words:** infertility; miscarriage; subchorionic hematoma; assisted reproductive technologies; risk factors.

**ВСТУП.** Невиношування вагітності – проблема, значення якої не тільки не применшується з плином часу, але і, без сумніву, зростає. Залишається актуальною і проблема ранніх репродуктивних втрат як найбільш частого ускладнення гестаційного процесу тенденції до зниження. Згідно з літературними повідомленнями, частота мимовільного переривання вагітності складає 20–25 %, при цьому до 80 % втрат припадає на перший триместр [1–4].

Із зростаючим впровадженням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) проблема невиношування вагітності відкривається у нових аспектах, а збільшення числа невдалих спроб запліднення *in vitro* ряд авторів тісно пов'язує з імунопатологічними порушеннями [5–7]. У даний час вважається загально визнаним, що порушення процесів інвазії трофобласта в першому триместрі вагітності приводять не тільки до ранніх репродуктивних втрат, але і до реалізації пізніх гестаційних ускладнень: затримки внутрішньоутробного розвитку плода, пре-еклампсії, передчасних пологів, відшарування плаценти, що, без сумніву, підвищує перинатальну та материнську смертність [8]. З іншої сторони, повноцінна плацентарна створює необхідні умови для успішного пролонгування та завершення вагітності. Частота локального відшарування хоріона як одного з основних клінічних симптомів, що супроводжує ранні репродуктивні втрати, за останні

десятиріччя суттєво не змінилася, причому провідним залишається твердження, що в основі матково-плацентарної апоплексії лежать зміни, які відбуваються в усю організмі, а матково-плацентарна геморагія є тільки частковим їх проявом [9–12].

На сьогодні проведено достатньо вагоме число досліджень щодо визначення факторів ризику локального непрогресуючого відшарування хоріона в пацієнок, включених у програму ДРТ, однак у даний час недостатньо вивчено прогностичні можливості та не сформовано чітко критерії формування груп підвищеного ризику [5, 10, 13]. Відсутність своєчасної діагностики і, як результат, лікувальні заходи, що проводять тільки при встановленні факту вагітності, часто є неефективними, обумовлюючи зростання частки ранніх репродуктивних втрат. У зв'язку з вищевикладеним, автори єдині в думці, що при наявності ретрохоріальних гематом необхідно розпочинати обстеження та лікування подружньої пари, в тому числі й імюнокорекцію до діагностики вагітності, на етапі включення у програму ДРТ. Тому ретельний скринінг, моніторинг клініко-лабораторних показників та оптимальна передгестаційна підготовка жінок із ранніми репродуктивними втратами в анамнезі не тільки попереджують ранні викидні, але і сприяють реабілітації репродуктивної функції жінок в цілому, попереджуючи акушерські ускладнення у другій половині вагітності [11, 14].

Вищевикладене дозволило сформуванню мету даного дослідження.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – оцінка перебігу першого триместру вагітності у пацієнок із лікованим безпліддям, включених у програму допоміжних репродуктивних технологій, та визначення провідних етіологічних чинників, що обумовлюють розвиток локального непрогресуючого відшарування хоріона та ранні репродуктивні втрати.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Проведено ретроспективний аналіз 1864 карт стаціонарних хворих із загрозою переривання вагітності та діагностованим початковим мимовільним викиднем, які перебували на лікуванні у відділеннях невиношування, гінекологічному відділенні міського пологового будинку м. Івано-Франківськ, а також у гінекологічному відділенні Прикарпатського центру репродукції людини за період 2011–2016 років. У контрольну групу увійшли 100 здорових вагітних. Слід відмітити, що у 698 випадках пацієнтки були ліковані з приводу непліддя із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій. У 542 випадках (37,44 %) було діагностовано ретрохоріальні гематоми, з них у 196 пацієнок (36,16 %) (основна група) – із заплідненням *in vitro*, у 346 випадках (група порівняння) – при вагітності, яка настала у фізіологічному циклі.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Вік вагітних коливався від 18 до 45 років ((29±5,06) року), але найбільша питома вага відмічена у віці від 21 до 35 років (417 – 76,94 %). Отримані нами дані щодо віку пацієнок досліджуваних груп дозволили припустити ризик виникнення ретрохоріальної гематоми частіше у юних пацієнок (16,32 % – в основній групі проти 4,62 % – у групі порівняння) та жінок віком старше 30 років (38,77 % проти 16,18 % відповідно). Вагомим чинником також був і паритет вагітностей – ризик локального відшарування хоріона прогресивно збільшувався із зростанням кількості вагітностей в анамнезі (більше трьох епізодів пологів в анамнезі, звичайно невиношування, більше трьох абортів (штучних та самовільних) тощо).

Наші спостереження відмітили найбільшу частку ретрохоріальних гематом у терміни (9,2±1,2) тижня (368 – 67,89 %), при цьому, як правило, спостерігався крайовий супрацервікальний варіант локалізації гематоми (у 291 жінки із 542 випадків – 53,69 %), субхоріальний варіант відмічено у 152 жінок (28,04 %), субамніотичний варіант – у 99 пацієнок (18,27 %). Крайовий та субхоріальний варіанти відшарування супроводжувалися клінічною симптоматикою загрози переривання вагітності у вигляді кров'янистих виділень, субхоріальному варіанту передували прояви загрози переривання вагітності; безсимптомний перебіг відмічено у половині випадків при субамніотичному варіанті.

Характеризуючи наслідки перебігу вагітності у першому триместрі, слід відмітити їх пряму залежність від об'єму гематоми. У 64,94 % випадків відмічено об'єм гематоми в межах до (9,8±1,2) см<sup>3</sup>, у кожній четвертій пацієнтки – більше 25 см<sup>3</sup> – у 146 (26,93 %) спостережень. При крайовій супрацервікальній локалізації гематоми з незначними кров'янистими виділеннями вагітність прогресувала у 77,76 % випадків, у 67 випадках (23,02 %) відбувся мимовільний викидень. При цьому відмічено достовірно вищий об'єм гематоми (в середньому (15,6±5,2) см<sup>3</sup>), ніж при вагітності, яка збереглася (в середньому (5,8±4,6) см<sup>3</sup>) (p<0,05). При субхоріальній локалізації гематоми в біль-

шості пацієнок (101 із 152 осіб – 66,44 %) зареєстровано незначну кількість кров'янистих виділень, при цьому у 24 випадках (15,76 %) вагітність закінчилася мимовільним перериванням. При субамніотичному варіанті гематоми вагітність збереглася у 92,92 % випадків.

Характеризуючи швидкість регресу гематом у жінок основної групи, слід відмітити її межі у середньому від 8 до 26 днів, причому при супрацервікальній крайовій локалізації гематоми, а також субамніотичному варіанті у більшості випадків спостерігалось її зникнення (очевидно, за рахунок можливості її спорожнення через цервікальний канал, що сприяє більш швидкому регресу гематоми), у 19,93 % випадків виявлено ознаки так званої «організації» гематоми, у 6,18 % – гематома збільшилася удвічі за об'ємом, у 9,62 % – її локалізація змінилася на субхоріальну. У випадку субхоріального розміщення гематоми найчастіше спостерігалась її «організація» – у 56,57 %, повне її зникнення відмічалось у 10 вагітних ((17,86±5,12) %), у 17,11 % – розміщення гематоми змінилося на супрацервікальну локалізацію, і у 10,52 % були відсутні ознаки «організації» та збільшився об'єм гематоми.

Враховуючи подані вище результати, слід вказати, що вирішальним для наслідків вагітності є власне об'єм гематоми, тоді як локалізація є не настільки вагомою для оцінки імовірного негативного завершення гестації.

Термін появи ретрохоріальної гематоми в основній групі відмічений від 4 до 16 тижнів, при цьому у 82,65 % (162) випадків були виявлені у терміні від 4 до 8 тижнів вагітності. Загибель ембріона спостерігалась у 82 жінок (41,83 %), при цьому анембріонія – у 28 (34,14 %) випадках. Результати проведеного клініко-анамнестичного аналізу продемонстрували переважання гестаційних втрат у терміни 5–7 тижнів вагітності – 52 (63,41 %).

У 24 випадках (29,27 %) було проведено евакуацію плідного яйця із використанням медикаментозного методу, у 58 осіб (70,73 %) – шляхом інструментального спорожнення порожнини матки з використанням вакуум-аспірації. Звертають на себе увагу результати гістологічного дослідження, представлені у 95,12 % некрозом децидуальної тканини, висхідним інфекційним ураженням плідного яйця (54,87 %) та ознаками дифузного ендометриту (62,19 %).

Ретельний аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу пацієнок із ретрохоріальними гематомами та жінок групи порівняння і контрольної групи продемонстрував, що аборти займали вагоме місце в анамнезі жінок із невиношуванням, при цьому два та більше інструментальних випадки переривання вагітності мали більше половини жінок (p<0,05). Також слід відмітити у 23,97 % випадків самовільні викидні та невдалі спроби запліднення *in vitro*, що удвічі частіше проти даних анамнезу пацієнок групи порівняння (p<0,001). У 112 (20,99 %) випадках був встановлений діагноз «звичайно невиношування», в 11 пацієнок (2,21 %) в анамнезі гістологічно підтверджено міхурцевий занесок.

Загалом у структурі причин ранніх викиднів у досліджуваних групах анатомічні фактори склали 98 (18,08 %), гормональні порушення – 198 (36,53 %), вроджені та набуті тромбофілічні стани, включаючи аутоімунні і генетичні, відмічено у 148 (27,30 %), особливості каріотипу подружжя – в 56 (10,33 %) спостереженнях. Інфекційно-запальний фактор як результат багаторазових репродуктивних не-

вдач та внутрішньоматкових втручань діагностовано у 346 (63,83 %) пацієнток.

Найбільш поширеними гінекологічними захворюваннями були хронічні генітальні інфекції, які займали провідне місце щодо структурної значущості: це патологія шийки матки та запальні захворювання і оперативні втручання, причому їх частка втрічі переважала показники в групі контролю та достовірно частіше відмічена у групі порівняння ( $p < 0,05$ ), що підтверджує провідну роль тривалої персистенції інфекційних чинників в основі безпліддя інфекційного генезу з імовірним аутоімунним ураженням і порушенням циклічної трансформації та рецептивності ендометрія. Так, частота інфекцій, що передаються статевим шляхом, у досліджуваних групах перевищила частоту даного показника у контролі ( $p < 0,001$ ), причому звертало на себе увагу переважання так званих мікст-інфекцій та вірусних чинників, які зустрічалися частіше в анамнезі й в основній групі, незважаючи на ретельне обстеження, лікування та інфекційний моніторинг на прекоцепційному етапі.

При проведенні гістологічного дослідження в основній групі на етапі прекоцепційного обстеження та підготовки відзначено ознаки хронічного ендометриту, гіперпластичні процеси міо-ендометрія, міоматозні зміни, у 20,91 % – ультразвукові та морфологічні маркери так званого «тонкого» ендометрія, у 31,63 % випадків – неповноцінну трансформацію ендометрія та невідповідність морфологічної структури фази оваріально-менструального циклу. Слід відмітити позитивну кореляцію вказаних змін із частотою інструментальних втручань в анамнезі та високою частотою запальних процесів органів малого таза.

Порушення менструального циклу спостерігалися частіше у групі жінок із лікованим безпліддям, причому найбільш часто відмічено опсоменорею та олігоменорею ( $p < 0,02$ ), також значимою була частка альгодисменореї та гіперполіменореї без достовірних відмінностей ( $p > 0,05$ ). Аналіз даних також продемонстрував, що прояви гіперандрогенії у пацієнток із заплідненням *in vitro* відмічено частіше у 2,1 раза, ніж у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Без сумніву, що порушення біосинтезу та метаболізму андрогенів здійснює тривалий стійкий вплив на різні ланки репродуктивної системи організму жінки та супроводжує зростання частки ранніх репродуктивних втрат.

Особливості репродуктивного та акушерського анамнезу дозволили відмітити, що першовагітні жінки складали 149 випадків (27,49 %), повторновагітні – 393 (72,51 %). Характеризуючи дитородну функцію, було відмічено у 319 осіб (58,85 %) неускладнений перебіг пологів, 85 (15,68 %) пацієнток були розроджені шляхом операції кесаревого розтину, у 62 (11,43 %) випадках мали місце передчасні пологи. Ранній розрив плідних оболонок відмічено у 121 (22,32 %) пацієнтки, у 38 (7,01 %) випадках післяродовий період ускладнився кровотечею, а у 21 (3,87 %) – метроендометритом. Перинатальні втрати (антенатальна загибель плода, інтранатальна та рання неонатальна смертність) відмічені у 27 випадках (4,98 %).

Особливістю останніх років є збільшення питомої ваги поєднаної соматичної патології та все більш глибоке поширення в популяції екстрагенітальних захворювань так званого метаболічного синдрому із клінічними ознаками чітко визначеного симптомокомплексу [14]. Слід відмітити, що порушення жирового обміну та надмірна вага тіла у жінок, включених у програму допоміжних репродуктивних

технологій, зустрічалася у 2,8 раза частіше, ніж у контрольній групі ( $p < 0,01$ ). Звертає на себе увагу і частота міоми матки, яка, порівняно з контрольною групою, була відмічена у 2 рази частіше у жінок із заплідненням *in vitro* ( $p < 0,05$ ). Вади розвитку матки у вигляді сідлоподібної матки та дворогої матки спостерігалися також із більшою частотою в основній групі порівняно з групою порівняння ( $p > 0,05$ ). Слід відмітити зростання відсотка оперативних втручань на органах малого таза у пацієнток основної групи, які у 3,8 раза переважали показники у групі порівняння. Очевидним залишається факт, що злукова хвороба, порушення кровопостачання придатків після операцій на маткових трубах, а також операційна травма яєчникової тканини, без сумніву, здійснювали свій пошкоджуючий вплив на параметри оваріального резерву та стероїдогенезу, що опосередковано змінювало гормональний фон та умови для фізіологічного формування імплантаційного потенціалу ендометрія [6].

Отримані нами дані клініко-анамнестичних особливостей дозволили провести оцінку значимості провідних факторів і прогнозувати ризик хоріональної дисфункції та ускладненого перебігу першого триместру гестації із локальним непрогресуючим відшаруванням хоріона. Все вищевикладене дозволяє припустити, що ретрохоріальні гематоми є наслідком дії великої кількості патологічних причин із реалізацією різноманітних часто перехресних, патофізіологічних шляхів, тому виділити домінуючий етіологічний фактор існуючими методами діагностики не завжди є можливим.

**ВИСНОВКИ.** Одним із важливих факторів розвитку ретрохоріальних гематом у жінок із лікованим безпліддям може слугувати ендокринний дисбаланс, встановлений у даної категорії пацієнток, який проявляється зростанням частки оперативних втручань на органах малого таза, високим відсотком нейроендокринних розладів у вигляді порушень менструального циклу, оваріальної дисфункції, недостатності лютеїнової фази та гіпоестрогенного гормонального фону у жінок даної категорії.

Результати проведеного клініко-анамнестичного аналізу продемонстрували переважання гестаційних втрат у терміни 5–7 тижнів вагітності (63,41 %). У структурі причин ранніх викиднів анатомічні фактори складали 18,08 %, гормональні порушення – 36,53 %, вроджені та набуті тромбофілічні стани, включаючи аутоімунні і генетичні, відмічено у 27,30 %, особливості каріотипу подружжя – в 10,33 % спостережень, інфекційно-запальний фактор – у 63,83 % пацієнток.

Доведено значиму роль інфекційного фактора в генезі репродуктивних втрат: при гістологічному дослідженні виявлено морфологічні ознаки хронічного ендометриту (62,19 %), висхідного інфекційного ураження плідного яйця (54,87 %), гравідарної гіпоплазії ендометрія (20,91 %).

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** На основі проведеного аналізу можна зробити висновок, що невиношування вагітності у першому триместрі у жінок із лікованим безпліддям є достатньо серйозною патологією, вагомість якої набуває особливого значення у випадку лікованого непліддя та використання допоміжних репродуктивних технологій, що вимагає поглибленого обстеження пацієнток для виявлення імовірних причин ранніх репродуктивних втрат та відкриває перспективи подальших досліджень.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Башмакова Н. В. Прогнозирование преждевременных родов у женщин с первичным и вторичным привычным невынашиванием беременности в анамнезе / Н. В. Башмакова, Е. А. Винокурова, О. А. Краева // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 29–33.
2. Воропаева Е. Е. Самопроизвольный аборт в аспекте учения о патоморфозе / Е. Е. Воропаева // Урал. мед. журн. – 2011. – Т. 79, № 1. – С. 95–100.
3. Меньшенина Т. А. Патогенетические аспекты и причины неразвивающейся беременности (обзор литературы) / Т. А. Меньшенина // Урал. мед. журн. – 2012. – Т. 98, № 6. – С. 15–20.
4. Тетруашвили Н. К. Гормональные причины привычного выкидыша, методы коррекции (клиническая лекция) / Н. К. Тетруашвили, А. А. Агаджанова // Гинекология. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 47–59.
5. Герилевич Л. А. Оценка состояния здоровья женщин, использующих программы вспомогательных репродуктивных технологий / Л. А. Герилевич, А. Т. Егорова, М. И. Базина // Медицинский альманах. – 2015. – № 4. – С. 76–79.
6. Капустин Е. В. Місце та роль допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у лікуванні непліддя та збереженні фертильності / Е. В. Капустин, Г. Й. Геревич // Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 30–33.
7. Масло Д. М. Оптимізація тактики ведення вагітності та пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій / Д. М. Масло // Здоровье женщины. – 2016. – № 5. – С. 160–164.

## REFERENCES

1. Bashmakova, N.V., Vynokurova, E.A., & Kraeva, O.A. (2012). Prognozirovaniye prezhdevremennykh rodov u zhenshchin s pervichnym i vtorichnym privychnym nevyynashivaniem beremennosti v anamneze [Prediction of preterm birth in women with primary and secondary recurrent miscarriage history]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 5, 29-33 [in Russian].
2. Voropaeva, E.E. (2011). Samoproizvolnyi abort v aspekte ucheniya o patomorfoze [Spontaneous abortion in the aspect of the doctrine of pathomorphosis]. *Ural. med. zhurn. – Ural. Med. Journal*, 1 (79), 95-100 [in Russian].
3. Menyshenina, T.A. (2012). Patogeneticheskie aspekty i prichiny nerazvivayushchey sia beremennosti (obzor literatury) [Pathogenetic aspects and causes of not developing pregnancy (review)]. *Ural. med. zhurn. – Ural. Med. Journal*, 6 (98), 15-20 [in Russian].
4. Tetruashvili, N.K., & Agadzhanova, A.A. (2012). Gormonalnye prichiny privychnogo vykidysha, metody korrektsii (klinicheskaya lektsiya) [Hormonal causes of habitual abortion, the correction methods (clinical lecture)]. *Ginekologiya – Gynecology*, 3 (14), 47-59 [in Russian].
5. Gerilovich, L.A., Egorova, A.T., & Bazina, M.I. (2015). Otsenka sostoyaniya zdorovya zhenshchin, ispolzuyushchikh programmy vspomogatelnykh reproduktivnykh tekhnologiy [Evaluation of the health status of women using assisted reproductive technology programs]. *Meditsinskiy almanakh – Medical Almanac*, 4, 76-79 [in Russian].
6. Kapustin, E.V., & Herevych, H.Y. (2016). Mistse ta rol dopomizhnykh reproduktivnykh tekhnologiy (DRT) u likuvanni neplidnya ta zberezheni fertylnosti [The place and role of assisted reproductive technology (ART) in the treatment of infertility and

8. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis / M. G. Tuuli, S. M. Norman, A. O. Odibo [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 117. – P. 1205–1212.
9. Буштырева И. О. Прогностические маркеры ранних репродуктивных потерь у пациенток с ретрохориальной гематомой / И. О. Буштырева, Н. Б. Кузнецова, Т. А. Заманская // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 1. – С. 28–32.
10. Волкова Е. В. Течение беременности, осложненное ретрохориальной гематомой в первом триместре / Е. В. Волкова, Л. Ф. Гайдамакина, А. И. Демидова // Фарматека. – 2016. – № 12. – С. 53–55.
11. Кирющенко П. А. Патогенетическое обоснование тактики ведения отслойки хориона и плаценты на ранних сроках беременности / П. А. Кирющенко, Д. М. Белоусов, О. С. Александрица // Гинекология. – 2010. – № 1. – С. 36–39.
12. Торчинов А. М. Влияние ретрохориальной гематомы на исход беременности при привычном невынашивании / А. М. Торчинов, М. М. Умаханова, Г. Л. Доронин // Лечащий врач. – 2014. – № 12. – С. 12–16.
13. Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization pregnancy / K. Asato, K. Mekaru, C. Heshiki [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 181. – P. 41–44.
14. Бугеренко Е. Ю. Прегравидарная подготовка пациенток с отягощенным акушерским анамнезом / Е. Ю. Бугеренко // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 18–24.

- fertility preservation]. *Akusherstvo. Hinekologhiya. Henetyka. – Obstetrics. Gynecology. Genetics*, 2(2), 30-33 [in Ukrainian].
7. Maslo D.M. (2016). Optyimizatsiya taktyky vedennya vahitnosti ta polohiv u zhinok pislya zastosuvannya dopomizhnykh reproduktivnykh tekhnologiy [Optimization tactics of pregnancy and childbirth in women after use of assisted reproductive technology]. *Zdorovye zhenshchiny – Women's Health*, 5, 160-164 [in Ukrainian].
8. Tuuli, M.G., Norman, S.M., Odibo, A.O., Macones, G.A., Cahill, A.G. (2017). Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.*, 117, 1205–1212.
9. Bushtyryeva, I.O., Kuznetsova, N.B., & Zamanskaya T.A. (2016). Prognosticheskie markery rannih reproduktivnykh poter u patsientok s retrohoriальной gematomoy [Prognostic markers of early reproductive losses in patients with retrochorial hematoma]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 1, 28-32 [in Ukrainian].
10. Volkova, E.V., Gaydamakina, L.F., & Demidova A.I. (2016). Tehenie beremennosti, oslozhnennoe retrohoriальной gematomoy v pervom trimestre [The course of pregnancy, complicated retrochorial hematoma in the first trimester]. *Farmateka – Farmateka*, 12, 53-55 [in Russian].
11. Kiriushhenkov, P.A., Belousov, D.M., & Aleksandrita, O.S. (2010). Patogeneticheskoe obosnovanie taktyki vedeniya otsloyki khoriiona i placenty na rannikh srokakh beremennosti [Pathogenetic substantiation of tactics and chorionic detachment of the placenta in early pregnancy]. *Ginekologiya – Gynecology*, 1, 36-39 [in Russian].
12. Torchinov, A.M., Umahanova, M.M., & Doronin, G.L. (2014). Vliyanie retrohoriальной gematomy na ishod beremen-



nosti pri privychnom nevyvashivani [Influence of retrochorial hematoma on pregnancy outcome with habitual miscarriage]. *Lechashchiy vrach – Attending Doctor*, 12, 12-16 [in Russian].

13. Asato, K., Mearu, K., Heshiki, C., Sugiyama, H., Kinjo, T., ... Masamoto, H. (2014). Subchorionic hematoma occurs more frequently in vitro fertilization pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 181, 41-44.

14. Bugerenko E. Yu. (2012). Pregravidarnaya podgotovka patsientok s otyagoshchennym akusherskim anamnezom [Preparation before pregnancy of patients with complicated obstetric history]. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii – Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 3 (11), 18-24 [in Russian].

Отримано 23.01.17

©Т. О. Лоскутова, Н. В. Давиденко, Н. В. Крячкова, А. П. Петулько  
Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

## ПРОГНОЗ ЗВИЧНОГО НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ, АСОЦІЙОВАНОГО З ГЕНЕТИЧНИМИ ФОРМАМИ ТРОМБОФІЛІЇ

**Мета дослідження** – визначити прогностичну значущість маркерів тромбофілії, ендотеліальної дисфункції, артеріальної гіпертензії та патології фолатного циклу в розвитку звичного невиношування вагітності.

**Матеріали та методи.** Проведено комплексне клінічне та лабораторне обстеження 109 жінок зі ЗНВ та 34 здорових вагітних. Методом ПЛР визначали поліморфізм у генах фактора V Leiden 1691 G → A, протромбіну 20210 G → A, інгібітору активатора плазміногену 1 типу 5G/4G, фібриногену β 455 G → A, параоксонази-1 192 Q → R, метилентетрагідрофолатредуктази 677 C → T і ангіотензиногену поліморфізм 235 M → T. Застосовували методи параметричної та непараметричної статистики.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведене дослідження показало, що прогностичну цінність щодо ЗНВ має наявність спадкових дефектів у системі гемостазу (гетерозиготні мутації генів фактора V Leiden 1691 GA (p<0,05, OR=5,31; 95 % DI 1,52–18,53), протромбіну 20210 GA OR=13,04; 95 % DI 1,71–99,51), гомозиготні патологічні поліморфізми гена PAI-1 4G/4G (p<0,05, OR=7,57; 95 % DI 1,7–33,38), фібриногену β -455 AA (p<0,05, OR=10,87, 95 % DI 1,42–83,27)-455 G → A) та фолатного циклу: гетерозиготи 677 CT MTHFR (p<0,05, OR=2,56; 95 % DI 1,0–6,15), 677 TT (p<0,05, OR=8,26; 95 % DI 1,07–63). Прогностичну значимість, крім того, мають спадковий ускладнений тромботичний анамнез, наявність ожиріння, гіпертонічної хвороби та НЦД за гіпертонічним типом. Була виявлена висока частота мультигенних форм тромбофілії (два і більше дефекти) у пацієток зі звичним невиношуванням вагітності – 80,7 %. При цьому найбільш часто виявлялися патологічні поліморфізми, що обумовлюють дефекти фібринолізу в поєднанні з дисфібриногенемією.

**Висновок.** Для попередження повторних репродуктивних втрат, у пацієток зі ЗНВ в анамнезі, при виключенні інших причин необхідно проводити обстеження на наявність поліморфізму генів згортаючої системи крові та фолатного циклу.

**Ключові слова:** вагітність; невиношування вагітності; тромбофілії; поліморфізм генів; прогнозування; гемостаз.

## ПРОГНОЗ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, АССОЦИИРОВАННОГО С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ТРОМБОФИЛИИ

**Цель исследования** – определить прогностическую значимость маркеров тромбофилии, эндотелиальной дисфункции, артериальной гипертензии и патологии фолатного цикла в развитии привычного невынашивания беременности.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование 109 женщин с ПНВ и 34 здоровых беременных. Методом ПЦР определяли полиморфизм в генах фактора V Leiden 1691 G → A, протромбина 20210 G → A, ингибитора активатора плазминогена 1 типа 5G/4G, фибриногена β 455 G → A, параоксоназы-1 192 Q → R, метилентетрагідрофолатредуктазы 677 C → T и ангиотензиногена 235 M → T. Применяли методы параметрической и непараметрической статистики.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Проведенное исследование показало, что прогностическую ценность для развития ПНВ имеет наличие наследственных дефектов в системе гемостаза (гетерозиготные мутации генов фактора V Leiden 1691 GA (p<0,05, OR=5,31; 95 % DI 1,52–18,53), протромбина 20210 GA OR=13,04; 95 % DI 1,71–99,51), гомозиготные патологические полиморфизмы гена PAI-1 4G/4G (p<0,05, OR=7,57; 95 % DI 1,7–33,38), фибриногена β -455 AA (p<0,05, OR=10,87, 95 % DI 1,42–83,27) -455 G → A) и фолатного цикла: 677 CT MTHFR (p<0,05, OR=2,56; 95 % DI 1,0–6,15) и 677 TT (p<0,05, OR=8,26; 95 % DI 1,07–63). Прогностическую значимость, кроме того, имеют осложненный наследственный тромботический анамнез, наличие ожирения, гипертонической болезни и НЦД по гипертоническому типу. Была выявлена высокая частота мультигенных форм тромбофилии (два и более дефекта) у пациенток с привычным невынашиванием беременности – 80,7 %. При этом наиболее часто выявлялись патологические полиморфизмы, обуславливающие дефекты фибринолиза в сочетании с дисфибриногенемией.

**Вывод.** Для предупреждения повторных репродуктивных потерь, у пациенток с ПНВ в анамнезе, при исключении других причин необходимо проводить обследование на наличие полиморфизмов генов свертывающей системы крови и фолатного цикла.

**Ключевые слова:** беременность; невынашивание беременности; тромбофилии; полиморфизм генов; прогнозирование; гемостаз.

## PROGNOSIS OF RECURRENT PREGNANCY LOSS ASSOCIATED WITH HEREDITY THROMBOPHILIA

**The aim of the study** – to determine the prognostic significance of thrombophilia markers of endothelial dysfunction, hypertension and pathology of the folate cycle in the development of recurrent miscarriage.

**Materials and Methods.** It was conducted a complex clinical and laboratory examination of 109 women with RM and 34 healthy pregnant women. With PCR were determined polymorphisms in the genes of factor V Leiden 1691 G → A, prothrombin 20210 G → A, plasminogen activator inhibitor type 1 5G / 4G, fibrinogen β 455 G → A, paraoxonase-1192 Q → R, methylentetrahydrofolatereductase 677 C → T and angiotensinogen 235 M → T. Methods of parametric and nonparametric statistics were used.

**Results and Discussion.** Study demonstrated that the predictive value for the development of the RM is the presence of genetic defects in the hemostatic system (heterozygous mutation gene factor V Leiden 1691 GA (p<0.05, OR=5.31; 95 % DI 1.52–18.53), prothrombin 20210 GA OR=13.04; 95 % DI 1.71–99.51), homozygous PAI-1 4G / 4G abnormal gene polymorphisms (p<0.05, OR=7.57; 95 % DI 1.7–33.38), fibrinogen β -455 AA (p<0.05, OR=10.87, 95 % DI 1.42–83.27) -455 G → A) and folate cycle:

MTHFR 677 CT ( $p < 0.05$ , OR=2.56; 95 % DI 1.0–6.15) and 677 CT ( $p < 0.05$ , OR=8.26; 95 % DI 1.07–63). Prognostic significance also has complicated hereditary thrombotic anamnesis, the presence of obesity and hypertension. High frequency of multigenic thrombophilia (two or more defect) has been identified in 80.7 % patients with recurrent miscarriage. The most frequently were detected pathologic polymorphisms that cause defects in fibrinolysis in combination with the disfibrirogenemy.

**Conclusions.** To prevent recurrence reproductive losses, in patients with a history of RM is necessary to conduct a survey for the presence of gene polymorphisms of blood coagulation and folate cycle.

**Key words:** pregnancy; miscarriage; thrombophilia; gene polymorphism; prognosis; hemostasis.

**ВСТУП.** Останнім часом в усьому світі велика увага приділяється вивченню мультифакторіальних захворювань. Підвищена увага пов'язана з тим, що в сучасному світі найбільшу перспективу має медицина прогнозу і молекулярна діагностика, яка на основі індивідуальної будови генома людини й особливостей обмінних процесів її організму може дати правильну інформацію щодо можливого розвитку певних хвороб. Різні гени мають різний ступінь участі в розвитку захворювання, а об'єднуючи їх ролі, можна передбачити можливий розвиток хвороби.

Безсумнівною є роль тромбофілій не тільки в структурі тромбозів, але й у патогенезі акушерських ускладнень, а саме звичного невиношування вагітності (ЗНВ). ЗНВ становить актуальну проблему сучасного акушерства – 20–25 % від загальної кількості всіх вагітностей [1], а ЗНВ спостерігається у 5 % жінок репродуктивного віку [2]. ЗНВ має мультифакторіальну природу, тобто результат сукупної дії багатьох генів і зовнішніх чинників [3–8]. Одним із факторів, що призводить до ЗНВ, є тромбофілічні розлади. Генетична природа ЗНВ включає кілька груп генів, відповідальних за невиношування вагітності. Поліморфізм генів факторів згортання (1691 G → A фактора V Leiden, 20210 G → A протромбіну, 455 G → A фібриногену β, інгібітору активатора плазміногену 1-го типу (PAI-1)) супроводжується як розвитком венозних тромбоемболічних ускладнень, так і може призводити до виникнення суто акушерських ускладнень [6]. Розвиток останніх пов'язаний із посилюванням фізіологічної гіперкоагуляції під час вагітності, активізацією процесів внутрішньосудинного тромбогенезу, порушенням глибини і якості імплантації, розвитку плаценти. Відомо, що у жінок, що мали викидні до 12 тижнів вагітності, частіше за інших зустрічаються такі акушерські ускладнення, як прееклампсія тяжкого ступеня, синдром затримки росту плода, внутрішньоутробна загибель плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти [5, 6]. За даними низки авторів, питома вага основних спадкових тромбофілій у структурі ЗНВ складає 40–70 % [4] і є несприятливим фактором репродуктивних втрат, тромботичних ускладнень, низької якості життя. Докази мультифакторіальної природи ЗНВ обґрунтовують необхідність розширити спектр аналізованих ДНК-поліморфізмів при встановленні причин невиношування, за рахунок маркерів ендотеліальної дисфункції, артеріальної гіпертензії, патології фолатного циклу. G. Larciprete et al. (2010) визначили, що деякі тромбофілії, а особливо їхні поєднання несуть значно вищий ризик для результатів вагітності [9].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – визначити прогностичну значущість маркерів тромбофілії, ендотеліальної дисфункції, артеріальної гіпертензії та патології фолатного циклу в розвитку звичного невиношування вагітності.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології ДЗ «Дніпропетровська ме-

дична академія МОЗ України». Для реалізації поставленої мети було обстежено 143 жінки в першому триместрі вагітності. Основну групу (О) склали 109 жінок зі ЗНВ. У жінок О групи були виключені інфекційні, ендокринні та маткові причини невиношування вагітності. Контрольну групу (К) склали 34 умовно здорових вагітних з необтяжливим анамнезом та перебігом вагітності без наявності факторів ризику розвитку невиношування. Для постановки діагнозу звичного невиношування вагітності послуговувались наказом МОЗ України від 03.11.2008 року № 624, а саме: дві або більше вагітностей поспіль, що закінчилися викиднем.

Усі жінки проходили комплексне дослідження, що включало: клінічні методи дослідження, лабораторні: молекулярно-генетичне тестування аналізованих поліморфізмів. У всіх групах методом алей-специфічної полімеразної ланцюгової реакції, з наступною детекцією методом електрофорезу в 3 % агарозному гелі, проводили визначення поліморфізмів у генах фактора V Leiden 1691 G → A, протромбіну 20210 G → A, інгібітору активатора плазміногену 1 типу (PAI-1) 5G/4G, фібриногену β 455 G → A (FGB), параоксонази-1 192 Q → R (PON-1), метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) 677 C → T і поліморфізм 235 M → T у гені ангіотензиногену (AGT). Використовувався комплект реагентів «SNP-експрес» виробництва НВФ «Літех» (Росія). Геномна ДНК виділялась з лейкоцитів цільної крові за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» («Літех», Росія).

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики, реалізованих у пакетах програм STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США). Застосовували методи параметричної та непараметричної статистики. Нормальність розподілу кількісних ознак оцінювали за допомогою критерію Колмогорова – Смірнова. Для порівняння досліджуваних груп використовували непарний t-тест, критерій  $\chi^2$  з перетворенням таблиць спряженості та поправкою Йейтса, t-критерій Фішера. Розраховували відношення шансів (OR – odds ratio) з 95 % довірчим інтервалом (DI). Основним для всіх розрахунків вважали рівень достовірності  $p < 0,05$  [10, 11].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Середній вік жінок в О групі був вірогідно більше ((30,7±0,52) року), ніж у К групі ((25,8±0,85) року,  $p < 0,05$ ), що обумовлено тим, що дана вагітність була не першою, а в анамнезі пацієнтки вже мали вагітності. Середня кількість вагітностей на одну жінку в О групі (3,0±0,3) була вдвічі більшою, ніж у К групі (1,5±0,1,  $p < 0,05$ ), що пояснюється тим, що попередні вагітності у них частіше закінчувалися перериванням. Два мимовільних аборти в О групі мали 79 (72,5 %) жінок, три – 15 (13,8 %), чотири – 1 (0,9 %), 14 (12,8 %) мали один мимовільний аборт та

передчасні пологи поспіль. Аналіз результатів тестування генів-регуляторів системи гемостазу та «ендотеліальної дисфункції» виявив високу частоту патологічних поліморфізмів у пацієток зі звичним невиношуванням (табл. 1).

Аналізуючи частоту генотипів гена протромбіну (20210 G → A) (табл. 1), виявлено, що гетерозиготний варіант 20210 GA притаманний лише групі зі ЗНВ ( $p < 0,0002$ , OR=13,04; 95 % DI 1,71–99,51), а гомозиготний варіант 20210 GG має протективні властивості ( $p < 0,001$ , OR=0,03; 95 % DI 0,002–0,56). Подібні зміни стосуються і поліморфізму фактора V Leiden. Носії гетерозиготного варіанта 1691 GA фактора V Leiden в 3,85 раза частіше спостерігалися в О групі ( $p < 0,05$ , OR=5,31; 95 % DI 1,52–18,53), а генотипу 1691 GG в 1,4 раза частіше реєструвались у К групі ( $p < 0,05$ , OR=0,18; 95 % DI 0,05–0,63).

Порівнюючи частоти генотипів PAI-1 5G/4G, визначено, що генотип 5G/5G має захисні властивості щодо розвитку ЗНВ, та зустрічається в 3,39 раза частіше у вагітних К групи ( $p < 0,001$ , OR=0,16, 95 % DI 0,07–0,36), ніж в О групі (табл. 1). Носії патологічної гомозиготи гена PAI-1 4G/4G реєструвались у 5,4 раза частіше в О групі ( $p < 0,05$ , OR=7,57; 95 % DI 1,7–33,38). Щодо поліморфізму гену фібриногену  $\beta$  -455 G → A, то носії генотипу -455 AA в 8,55 раза частіше реєструвались в О групі ( $p < 0,05$ ,

OR=10,87, 95 % DI 1,42–83,27). Носії нормальної гомозиготи -455 GG мають менший ризик виникнення звичного невиношування вагітності ( $p < 0,05$ , OR=0,19, 95 % DI 0,08–0,45).

Аналіз частот генотипів MTHFR 677 C → T виявив зниження частоти нормального генотипу CC у групі О (табл. 1). Його частота знижена в 2,1 раза порівняно з К групою ( $p < 0,001$ , OR=0,18, 95 % DI 0,07–0,43). Кількість гетерозигот 677 CT MTHFR в О групі перевищувала значення К групи в 1,9 раза ( $p < 0,05$ , OR=2,56; 95 % DI 1,0–6,15). Носії патологічної гомозиготи 677 TT реєструвались лише в О групі ( $p < 0,05$ , OR=8,26; 95 % DI 1,07–63,76).

Аналіз поліморфізму генів, що відповідають за рівень артеріального тиску (ангіотензиноген) та перекисне окислення ліпідів, не виявив значущих відмінностей. Хоча жінки О групи частіше мали ожиріння (19,3 % vs 2,9 %  $p < 0,021$ , OR=7,88; 95 % DI 1,02–60,91), гіпертонічну хворобу та нейроциркуляторну дистонію за гіпертонічним типом (20,2 % vs 0,0 %  $p < 0,004$ , OR=8,74; 95 % DI 1,13–67,36). При гемостазіологічному обстеженні визначали рівень молекулярного маркера тромбофілії – Д-димеру. У пацієток О групи його значення вдвічі перевищували показник контрольної групи ((1,085±0,086) мкг/мл vs. (0,462±0,024) мкг/мл,  $p < 0,001$ ).

Таблиця 1. Частота різноманітності аналізованих генотипів у вагітних досліджуваних груп, n (%)

Генотип	Основна група (n=109)	Контрольна група (n=34)	t-критерій Фішера	OR	95 % DI
Протромбін 20210 G → A					
GG	76 (69,7) *	34 (100,0)	<0,001	0,03	0,00–0,56
GA	30 (27,5) *	0 (0,0)	0,0002	13,04	1,71–99,51
AA	3 (2,8)	0 (0,0)	1,0	1,12	0,12–10,66
Leiden 1691 G → A					
GG	71 (65,1)*	31 (91,2)	0,004	0,18	0,05–0,63
GA	37 (33,9)*	3 (8,8)	0,004	5,31	1,52–18,53
AA	1 (0,9)	0 (0,0)	1,0	0,95	0,04–23,96
PAI-1 5G/4G					
5G/5G	18 (16,5)*	19 (55,9)	<0,001	0,16	0,07–0,36
5G/4G	56 (51,4)	13 (38,2)	0,24	1,71	0,78–3,75
4G/4G	35 (32,1)*	2 (5,9)	0,0015	7,57	1,72–33,38
Фібриноген $\beta$ -455 G → A					
GG	38 (34,9)*	25 (73,5)	0,0001	0,19	0,08–0,45
GA	44 (40,4)	8 (23,5)	0,1019	2,2	0,91–5,3
AA	27 (24,8)*	1 (2,9)	0,0052	10,87	1,42–83,27
MTHFR 677C → T					
CC	40 (36,7)*	26 (76,5)	0,0001	0,18	0,07–0,43
CT	48 (44,0)*	8 (23,5)	0,04	2,56	1,06–6,15
TT	21 (19,3)*	0 (0,0)	0,0039	8,26	1,07–63,76
Параоксоназа 1 192 Q → R					
QQ	71 (65,1)	25 (73,5)	0,4	0,61	0,29–1,59
QR	30 (27,6)	7 (20,6)	0,3	1,46	0,58–3,72
RR	8 (7,3)	2 (5,9)	1,0	1,27	0,26–6,28
ANG 235 M → T					
MM	34 (31,2)	15 (44,1)	0,21	0,57	0,26–1,26
MT	59 (54,1)	17 (50,0)	0,68	1,18	0,55–2,55
TT	16 (14,7)	2 (5,9)	0,24	2,75	0,6–12,64

Примітка.\* – різниця показників статистично вірогідна з К групою ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи родинний тромботичний анамнез, було встановлено, що він був частіше ускладнений у жінок О групи (інфаркт міокарда, порушення мозкового кровотоку за ішемічним типом, тромбоз периферійних судин) – 39,4 % vs 2,9 % ( $p < 0,001$ ,  $OR = 21,5$ ; 95 %  $DI$  2,83–163,08). Родинний анамнез серед жінок О групи також частіше був ускладнений невиношуванням вагітності порівняно з групою К (45 % vs. 17,6 %,  $p < 0,004$ ,  $OR = 3,81$ ; 95 %  $DI$  1,46–9,94).

На підставі отриманих даних можна припускати, що поліморфізм у генах системи гемостазу та ендотеліальної дисфункції створює несприятливий фон для виношування вагітності. Ми припускаємо, що це пов'язано з тим, що відбувається десинхронізація локальних процесів фібринолізу і фібриноутворення при імплантації [1]. У цьому випадку протеїназ, синтезованих бластоцистою, стає відносно недостатньо, щоб зруйнувати матрикс в ендометрії і впровадитися на достатню глибину, що призводить до недостатньої інвазії трофобласта, і може призвести до переривання вагітності.

Оскільки ЗНВ є багатофакторіальним захворюванням, остільки в її виникненні відіграють роль не лише патологічні поліморфізми окремих генів, але і їх сумісний вплив, за якого виявляють потенціювання їхньої дії. В якості поєднань несприятливих генотипів розглядалися: гомо- і гетерозиготні мутації гена протромбіну 20210 GA, AA, гена FV Leiden 1691 GA, AA, гомо- і гетерозиготні поліморфізми генів PAI-1 5G/4G, 4G/4G, гена FGB 455GA, AA, монозиготні поліморфізми PON-1 192RR, MTHFR 677 TT. Одночасне існування двох та більше патологічних поліморфізмів визначено у 88 (80,7 %) жінок О групи проти 8 (23,5 %) групи К ( $p < 0,001$ ,  $OR = 13,6$ , 95 %  $DI$  5,4–34,3). Наявність трьох патологічних поліморфізмів збільшує шанси розвитку ЗНВ у 6,36 раза ( $p < 0,05$ , 95 %  $DI$  1,4–28,2), чотирьох – в 13,05 раза ( $p < 0,01$ , 95 %  $DI$  0,76–223,2). Було

виявлено вірогідну різницю поєднань алельних варіантів генів PAI-1 5G/4G, 4G/4G та фібриногену  $\beta$ -455 GA, -455 AA між жінками зі ЗНВ та контрольною групою, які окремо (25,7 % проти 14,7 %) або в комбінації з іншими патологічними поліморфізмами у жінок О групи (55,9 %) зустрічались вірогідно частіше, ніж у К групі (26,5 %,  $p < 0,05$ ,  $OR = 3,5$ , 95 %  $DI$  1,5–8,3).

Отже, існування патологічних генних поліморфізмів, що потенціюють взаємні ефекти через одні й ті ж механізми, при цьому самі мають менші тромбогенні властивості або поєднання таких форм, при яких задіяні різні механізми виникнення невиношування вагітності, збільшують ризик її виникнення та мають бути враховані при обстеженні вагітних або при плануванні вагітності.

**ВИСНОВКИ.** 1. Проведене дослідження показало, що прогностичну цінність щодо ЗНВ має наявність спадкових дефектів у системі гемостазу (мутації генів факторів V Leiden, протромбіну 20210 G → A, поліморфізм гена PAI-1 5G/4G, фібриногену  $\beta$ -455 G → A) та фолатного циклу (поліморфізм гена MTHFR 677 C → T).

2. Виявлена висока частота мультигенних форм тромбофілії (два і більше дефекти) у пацієток зі звичним невиношуванням вагітності – 80,7 %. При цьому найбільш часто виявлялися патологічні поліморфізми, що обумовлюють дефекти фібринолізу в поєднанні з дисфібриногенемією.

3. Пацієнткам, що мають генетично обумовлені фактори тромботичного ризику, показано динамічне дослідження стану системи гемостазу з визначенням рівня маркерів тромбінемії (Д-димер).

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ** полягають у розробці диференційного підходу до ведення вагітних зі ЗНВ та профілактики цього ускладнення вагітності.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сидельникова В. М. Невиношивание беременности / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М., 2010. – 536 с.
2. Osman O. M. Inherited Thrombophilia and Early Recurrent Pregnancy Loss among Egyptian Women / O. M. Osman, N. N. Abulata // Open Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2015. – N. 5. – P. 251–258. – <http://dx.doi.org/10.4236/ojog.2015.55037>.
3. Веропотвелян Н. П. Наследственные тромбофилии у женщин со спорадическими и привычными репродуктивными потерями в первом триместре беременности / Н. П. Веропотвелян // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 1. – С. 64–72.
4. Венцовская И. Б. Прогнозирование невынашивания беременности на основе оценки генетических предикторов / И. Б. Венцовская, О. Н. Прощенко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 1 (37). – С. 27–34.
5. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности : методические рекомендации / [В. С. Баранов, Т. Э. Иващенко, А. С. Глотов и др.]; под ред. В. С. Баранова и Э. К. Айламазяна. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2009. – 68 с.
6. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии : руководство для врачей / [А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. М. Баймурадова и др.]. – М. : Триада – X, 2008. – 152 с.
7. Роль мутаций в генах FII, FV и MTHFR у пациенток с привычным невынашиванием / М. Б. Шаманова, И. К. Гоголевская, Е. Г. Лебедева, М. А. Курцер // Проблемы репродукции. – 2009. – № 1. – С. 104–107.
8. The association of idiopathic recurrent early pregnancy loss with polymorphisms in folic acid metabolism-related genes / Y. Cao, Z. Zhang, Y. Zheng [et al.] // Genes and Nutrition. – 2014. – Vol. 9, № 3. – P. 1–8.
9. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? / G. Larciprete, F. Rossi, T. Deaibess [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2010. – Vol. 36, No. 5. – P. 996–1002.
10. Риски и их оценка в медико-биологических исследованиях : метод. рекомендации / С. А. Максимов, С. Ф. Зинчук, Е. А. Давыдова, В. Г. Зинчук. – Кемерово, 2010. – 28 с.
11. Турчин В. Н. Теория вероятностей и математическая статистика. Основные понятия, примеры и задачи / В. Н. Турчин. – Днепропетровск : ИМА-ПРЕСС, 2012. – 576 с.

### REFERENCES

1. Sidelnikova, V.M., & Sukhikh, G.T. (2010). *Nevynashivanie beremennosti [Miscarriage]*. Moskva: MIA [in Russian].
2. Osman, O.M. & Abulata, N.N. (2015). Inherited Thrombophilia and Early Recurrent Pregnancy Loss among Egyptian Women. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 5, 251-258. <http://dx.doi.org/10.4236/ojog.2015.55037>
3. Veropotvelyan, N.P. (2014). Nasledstvennyie trombofilii u zhenshchin so sporadicheskimi i privyichnymi reproduktivnymi poteryami v pervom trimestre bremennosti [Hereditary thrombophilia in women with sporadic and habitual reproductive losses in the first trimester of pregnancy]. *Reproduktivnoe zdorove. Vostochnaya Evropa – Reproductive Health. Eastern Europe*, 1, 64–72 [in Russian].
4. Ventskovskaya, I.B., & Proshchenko, O.N. (2015). Prognozirovaniye nevyinashivaniya beremennosti na osnove otsenki geneticheskikh prediktorov [Prediction of miscarriage based on the evaluation of genetic predictors]. *Reproduktivnoe zdorove. Vostochnaya Evropa – Reproductive Health. Eastern Europe*, 1 (37), 27-34 [in Russian].
5. Baranov, V.S., Ivashchenko, T.E., & Glotov, A.S. (2009). Opredeleniye nasledstvennoy predraspolozhennosti k nekotorym chastim zabolevaniyam pri beremennosti. Geneticheskaya karta reproduktivnogo zdorovya [Determining genetic predisposition to certain diseases common in pregnancy. The genetic map of reproductive health]. St.Petersburg: N-L [in Russian].
6. Makatsariya, A.D., & Bitsadze, V.O. (2008). *Profilaktika povtornyih oslozhneniy beremennosti v usloviyah trombofilii: rukovodstvo dlya vrachey [Prevention of recurrent pregnancy complications in the conditions of thrombophilia: a Guide for physicians]*. Moscow: Triada-H [in Russian].
7. Shamanova, M.B., Gogolevskaya, I.K., Lebedeva, E.G., & Kurtser, M.A. (2009). Rol mutatsiy v genah FII, FV i MTHFR u patsientok s privyichnym nevyinashivaniem [The role of mutations in the genes of the FII, MTHFR and FV in patients with recurrent pregnancy loss]. *Problemy reproduksii – Problems of Reproduction*, 1, 104-107 [in Russian].
8. Cao, Y., Zhang, Z., Zheng, Y., Yuan, W., Wang, J., Liang, H., Shen, Y. (2014). The association of idiopathic recurrent early pregnancy loss with polymorphisms in folic acid metabolism-related genes. *Genes & Nutrition*, 9 (3), 402. <http://doi.org/10.1007/s12263-014-0402-x>.
9. Larciprete, G, Rossi, F., Deaibess, T., Brienza, L., Barbati, G., Romanini, E., ... Gioia, S. (2010). Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 36(5), 996-1002.
10. Maksimov, S.A., Zinchuk, S.F., Davydova, E.A., Zinchuk, V.G. (2010). *Riski i ih otsenka v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh: metod. rekomendatsii [Risks and evaluation in biomedical research: method. recommendations]*. Kemerovo [in Russian].
11. Turchin, V.N. (2012). *Teoriya veroyatnostey i matematicheskaya statistika. Osnovnyie ponyatiya, primery i zadachi [Theory of probability and mathematical statistics. Basic concepts, examples and exercises]*. Dnepropetrovsk: IMA-PRESS [in Russian].

Отримано 02.02.17

УДК 618.3:618.34-008  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.1.7499

©В. В. Маляр

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

## ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ПЛАЦЕНТАРНО-ПЛОДОВОГО КРОВООБІГУ І БІОФІЗИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛОДА ПРИ ПОМІРНОМУ ІДІОПАТИЧНОМУ МАЛО- І БАГАТОВОДДІ

**Мета дослідження** – оцінка плацентарно-плодового кровоплину та антенатального стану плода при ідіопатичному мало- і багатоводді.

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження були 100 вагітних жінок, які на основі верифікації діагнозу мало- або багатоводдя були виділені в дві репрезентативні групи: 50 жінок з помірним ідіопатичним маловоддям (I група) і 50 осіб – з багатоводдям (II група). До групи контролю увійшли 50 вагітних з фізіологічною вагітністю. Всім жінкам проведено комплексне клініко-інструментальне дослідження на тлі максимальної кількості навколоплідних вод (30–32 тижні гестації).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведені дослідження встановили, що навіть помірно ідіопатичне мало- або багатоводдя сприяє зниженню адаптаційних можливостей плода та розвитку антенатального дистресу. При цьому відмічено найбільш виражене зниження фетальної біофізичної активності плода у разі маловоддя, ніж при багатоводді, що вимагає диференційованого підходу до вибору методу розродження.

**Висновок.** Комплексна базальна антенатальна оцінка стану плода є методом вибору, який дозволяє оптимізувати терапевтичні заходи, вибір методу і часу розродження.

**Ключові слова:** вагітність; маловоддя; багатоводдя; стан плода.

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПЛАЦЕНТАРНО-ПЛОДОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И БИОФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПЛОДА ПРИ УМЕРЕННОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ МАЛО- И МНОГОВОДИИ

**Цель исследования** – оценка плацентарно-плодового кровотока и антенатального состояния плода при идиопатическом мало- и многоводии.

**Материалы и методы.** Объектом исследования были 100 беременных женщин, которые на основе верификации диагноза мало- или многоводия были выделены в две репрезентативные группы: 50 женщин с умеренным идиопатическим маловодием (I группа) и 50 человек – с многоводием (II группа). В группу контроля вошли 50 беременных с физиологической беременностью. Всем женщинам проведено комплексное клинико-инструментальное исследование на фоне максимального количества околоплодных вод (30–32 недели гестации).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Проведенные исследования установили, что даже умеренное идиопатическое мало- или многоводие способствует снижению адаптационных возможностей плода и развитию антенатального дистресса. При этом отмечено более выраженное снижение фетальной биофизической активности плода в случае маловодия, чем при многоводии, что требует дифференцированного подхода к выбору метода родоразрешения.

**Вывод.** Комплексная базальная антенатальная оценка состояния плода является методом выбора, который позволяет оптимизировать терапевтические мероприятия, выбор метода и времени родоразрешения.

**Ключевые слова:** беременность; маловодие; многоводие; состояние плода.

### COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PLACENTAL-FETAL CIRCULATION AND BIOPHYSICAL ACTIVITY OF THE FETUS WITH MODERATE IDIOPATHIC LOW- AND POLYHYDRAMNIOS

**The aim of the study** – to evaluate the fetal-placental blood flow and fetal antenatal state at low- and idiopathic polyhydramnios.

**Materials and Methods.** The objects of the study were 100 pregnant women who on the basis of verification of the diagnosis of oligoamnios or polyhydramnios were allocated into two representative groups: 50 women with moderate idiopathic oligohydramnios (group I) and 50 pregnant women – with polyhydramnios (second group). Control group included 50 women with physiological pregnancy. All women underwent a comprehensive clinical research tool for background maximum amount of amniotic fluid (30–32 weeks gestation).

**Results and Discussion.** The research found that even moderate oligoamnios or polyhydramnios reduces the adaptive capacity and fetal development antenatal distress. This marked the most pronounced decrease in fetal biophysical activity in the fetus than in the case of oligohydramnios Polyhydramnios that requires a differentiated approach to the choice of method of delivery.

**Conclusions.** Comprehensive assessment of basal antenatal fetus is the method of choice, which is to optimize the therapeutic measures, choice of method and time of delivery.

**Key words:** pregnancy; oligohydramnios; polyhydramnios; fetal.

**ВСТУП.** Розвиток ідіопатичного мало- або багатоводдя на тлі плацентарної дисфункції – одна з актуальних проблем сучасного акушерства. Патологія навколоплодового середовища нев'ясної етіології є станом, що характеризується збільшенням (багатоводдям) або зменшенням (маловоддям) об'єму навколоплодового середовища [1, 10, 11].

Існує думка, що як маловоддя, так багатоводдя тісно пов'язані з внутрішньоутробним станом плода й екстра-ембріональними структурами [9, 7, 12].

В окремих дослідженнях показано [3, 4], що маловоддя або багатоводдя виникає, як правило, на тлі плацентарної дисфункції.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – оцінка плацентарно-плодового кровоплину та антенатального стану плода при ідіопатичному мало- і багатоводді.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Об'єктом дослідження були 100 вагітних жінок із одноплідною вагітністю в терміні 30–32 тижні гестації, у яких було верифіковано помірне ідіопатичне маловоддя (50 пацієнток) і багатоводдя (50 пацієнток). Верифікація діагнозу помірного ідіопатичного мало- або багатоводдя ґрунтувалась на величині індексу амніотичної рідини (ІАР) [1, 4].

До групи контролю увійшли 50 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності.

Комплексне клініко-інструментальне дослідження проведено згідно з клінічним протоколом (наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 900) у терміні 30–32 тижні гестації в період максимального об'єму навколоплодових вод [6].

Найбільш інформативним методом діагностики антенатального стану плода вважається комплексна оцінка фетальної біофізичної активності плода та кардіотокографія з комп'ютерним аналізом на основі критеріїв Девіса/Редмана [5, 8].

Статистичну обробку матеріалу проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням пакета Statistica 6.0 і Microsoft Excel. 2007.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Моніторинг плодово-плацентарного кровоплину (ППК) у 32 (64 %) вагітних жінок при помірному ідіопатичному маловодді і в 26 (52 %) у разі багатоводдя вказує на достовірне підвищення судинного опору в артеріях пуповини (АП). Доплерографічно у даних випадках відмічається зниження діастолічного компонента (рис. 1).

У 8 (8 %) спостереженнях при помірному ідіопатичному маловодді спостерігались нульові значення діастолічного компонента (рис. 2).

У пацієнток у разі багатоводдя нульового або реверсного компонента не зареєстровано.

Середні значення С/Д, ІР, ПІ в артеріальних судинах пуповини і її гілках у 30–32 тижні вагітності при помірному ідіопатичному мало- і багатоводді наведені в таблиці 1.

Як видно з даних таблиці 1, при помірному ідіопатичному мало- і багатоводді спостерігається достовірне збільшення показників судинного опору в басейні АП. Так, С/Д в артеріях пуповини і її термінальних гілках при маловодді склало  $3,14 \pm 0,25$ ;  $2,49 \pm 0,16$  ( $p < 0,05$ ). А у разі багатоводдя, відповідно,  $3,01 \pm 0,17$ ;  $2,34 \pm 0,15$  ( $p < 0,05$ ).

Вказані показники судинного опору в АП перевищували аналогічні при неускладненій вагітності у разі



Рис. 1. Вагітність 30 тижнів. Виразене зниження діастолічного компонента.

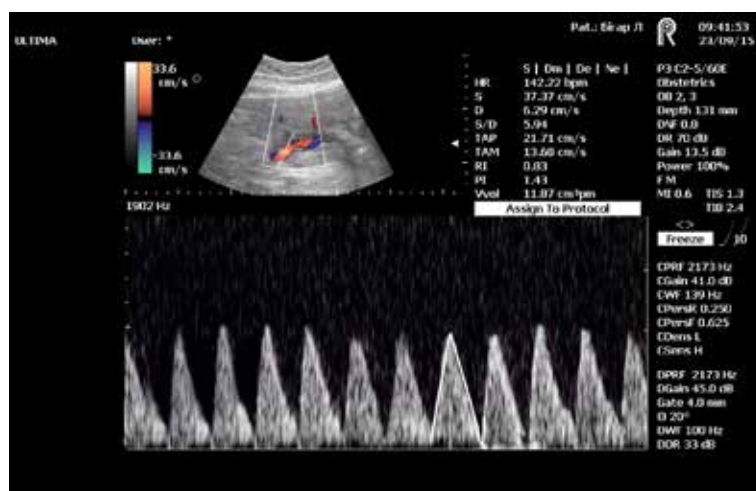


Рис. 2. Вагітність 30 тижнів. Маловоддя. Нульові значення діастолічного компонента.



Таблиця 1. Показники С/Д, ІР, ПІ в АП і її термінальних гілках (М±m)

Група вагітних	Індекс резистентності	Артерія пуповини	Термінальні гілки АП
Контрольна група	С/Д	2,56±0,4	2,05±0,21
	ІР	0,58±0,05	0,58±0,05
	ПІ	1,01±0,02	0,86±0,03
I група	С/Д	3,14±0,05*	2,49±0,16*
	ІР	0,76±0,06*	0,74±0,03*
	ПІ	0,89±0,04*	0,77±0,04*
II група	С/Д	3,01±0,17*	2,34±0,15*
	ІР	0,71±0,04*	0,52±0,03*
	ПІ	0,85±0,06*	0,68±0,05*

ідіопатичного маловоддя на 15–13 %. Причому показники судинної резистентності в АП залишились вищими за аналогічні в термінальних гілках АП (відношення індексів судинної резистентності термінальних гілок до артеріальних судин пуповини <1).

При морфологічному дослідженні препаратів плацент від жінок I і II клінічних груп встановлено, що тільки у 18 (36 %) у разі помірного ідіопатичного маловоддя і в 24 (48 %) – багатоводдя будова ворсинчастого дерева відповідала гестаційній нормі.

У 32 (64 %) пацієнток, особливо з високорезистентним кровоплином в АП і її гілках у разі олигогідроамніона і у 23 (46 %) на тлі гідроамніона виявлені гістологічні зміни, що вказує на розлади функціонального диференціювання плодової частини плаценти у вигляді патологічної незрілості (табл. 2).

Відмінною гістологічною особливістю проміжних незрілих ворсин, яка в 1,2 раза частіше зустрічалась у разі помірного ідіопатичного маловоддя, ніж багатоводдя, було домінування великого і середнього калібру ворсин

артеріального, венулярного і капілярного типів із звуженим просвітом, наявністю значної кількості фібриноїду в міжворсинчастому просторі (рис. 3), що сприяє звуженню даного простору та порушенню матково-плацентарного кровообігу.

В усіх проміжних незрілих ворсинах при високорезистентному кровоплині в АП спостерігалися спазм артерій та повнокрів'я вен і венул (рис. 3), що є характерною морфологічною ознакою для I стадії хронічної плацентарної гіпертензії.

Однією з важливих форм фетальної біофізичної активності плода поряд із руховою активністю є зміна дихальних рухів, які сприяють як розвитку легеневої тканини і дихальних м'язів, так і сапогенезу трахеобронхіального дерева, завдячуючи руху легеневої рідини в навколоплідні води [5].

Встановлено, що у вагітних жінок при олиго- і гідроамніоні протягом 30-хвилинного спостереження відмічаються поодинокі (1,2±0,4 і 1,4±0,2) епізодичні дихальні рухи (ЕДР) тривалістю (32,6±1,7) с і (36,4±1,5) с з інтервалом до 6 с.

Таблиця 2. Варіанти патологічної незрілості плацент від жінок при ідіопатичному мало- і багатоводді на тлі високорезистентного кровоплину в АП (%)

Варіант патологічної незрілості плаценти	Маловоддя		Багатоводдя	
	абс.	%	абс.	%
Проміжних незрілих ворсин	14	43,7	12	52,2
Проміжних диференційованих ворсин	5	15,6	3	13,0
Численних хаотичних склерозованих ворсин	13	40,6	8	34,8

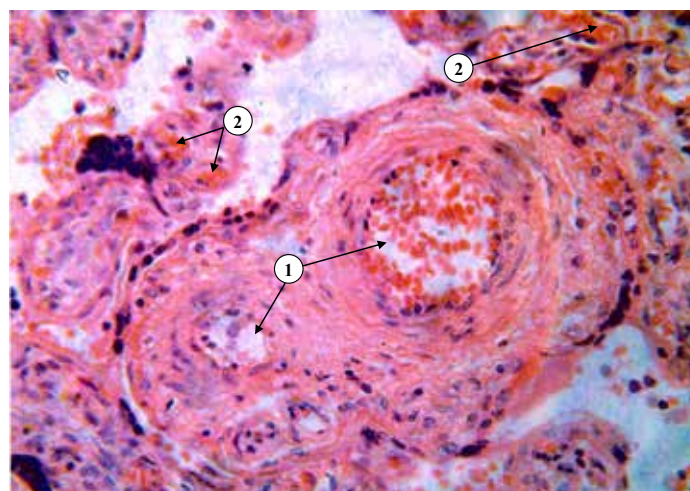


Рис. 3. Перша стадія плацентарної гіпертензії. Спазм артерій, повнокрів'я венули.

Встановлений взаємозв'язок між станом кровоплину в артерії пуповини (АП), характером дихальних рухів і типом варіабельності ЧСС плода. В усіх випадках на тлі оліго- і гідроамніона з високим діастолічним компонентом ( $C/D < 3$ ) при хвилеподібному типі варіабельності ЧСС плода спостерігалися звичайні (вдих – видих) епізодичні дихальні рухи (ЕДР), частота яких за один епізод 30-хвилинного спостереження становила 2 і більше ЕДР, тривалістю 60 с і більше.

На тлі ундулюючого типу варіабельності ЧСС плода і зниженні діастолічного компонента ( $C/D > 3$ ) в АП спостерігались регулярні або нерегулярні ЄДРП 1-2 за 30-хвилинний період спостережень, тривалістю 30–60 с, які носили звичайний характер (вдих – видих) і мали подвійний, потрійний та миготливий тип, вирізнялися коротким поверненням до фази вдиху в періоді фази видиху.

У 12 % на тлі помірного ідіопатичного маловодддя ЄДРП були відсутніми або носили патологічний характер

типу «gasps» – переважання вдиху над видихом на тлі вираженої амплітуди руху діафрагми.

На основі показників С/Д в артеріях пуповини (АП), дихальних рухів, типу варіабельності ЧСС, рухової активності плода та показника STV мс у плода була розроблена і апробована шкала бальної оцінки антенатального стану плода (табл. 3).

Задовільний стан плода (10–8 балів).

Дистрес плода компенсований (7-6 балів); субкомпенсований (5-4 бали); декомпенсований (3 і < балів).

За нашими даними, на момент обстеження задовільний стан плода (10–8 балів) відмічено у I групі в 26 %, у другій – 58 %. Дистрес плода встановлено, відповідно, 74 % при олігогідроамніоні і 42 % у разі гідроамніона, що на 32 % вище. Субкомпенсований дистрес зустрічався у 10 % і 6 % відповідно.

Таблиця 3. Оцінка антенатального стану плода при помірному ідіопатичному мало- і багатоводді

Параметр	Критерій оцінки
1. Характер кровоплину в АП	«2» – нормальний ( $C/D < 3$ ); «1» – знижений ( $C/D > 3$ ); «0» – термінальний (у всіх кардіоциклах нульовий або реверсний кровоплин)
2. Тип варіабельності ЧСС плода за величиною амплітуди осциляцій	«2» – хвилеподібний (>6 уд./хв); «1» – ундулюючий (4–6 уд./хв); «0» – силентний (<3 уд./хв)
3. ЄДРП за 30 хв спостереження	«2» – 1 і більше ЄДРП тривалістю 60 с; «1» – 1 і більше ЄДРП тривалістю 30–60 с; «0» – відсутній ЄДРП
4. ГРП (рухи тулуба та кінцівок за 30 хв спостереження)	«2» – 3 рухи і більше; «1» – 1-2 рухи; «0» – відсутні ГРП
5. Важкість ацидемії (за показником STVмс)	«2» – ацидемія відсутня (>4 мс); «1» – початкова ацидемія (3,5–4,0 мс); «0» – ацидоз (3,0–3,49 мс)

**ВИСНОВКИ.** Комплексна антенатальна оцінка стану плода є методом ранньої діагностики важкості дистресу плода, яка дозволяє оптимізувати підхід до вибору методу і часу розродження. При компенсованому дистресі у плода повторну комплексну антенатальну оцінку доцільно проводити через 2–3 дні. У разі субкомпенсованого дистресу антенатальна оцінка плода щоденна аж до розродження і при декомпенсованому – негайне розродження.

Проведені дослідження показали, що з погіршенням антенатального стану плода бальна оцінка знижується. Використання бальної оцінки дозволяє своєчасно виробити план розродження.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Не викликає сумнівів необхідність подальшого вивчення та аналізу стану плацентарно-плодового і параплацентарного кровоплину у вагітних при різних ступенях антенатального дистресу плода.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Акушерство и гинекология. Дифференциальная диагностика от А до Я / под ред. Т. Холлингуорта; пер. с англ. под ред. Н. М. Ползонковой. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2010. – С. 280–286.
2. Басюга І. О. Структурно-функціональні особливості плаценти при маловодді вагітних / І. О. Басюга, В. М. Костюк // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2015. – № 6. – С. 66–68.
3. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / под ред. В. Е. Радзинского, А. П. Милованова, И. М. Оржаняна [и др.]. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – 393 с.

4. Маляр В. В. Особливості кровоплину у судинному руслі децидуальної оболонки у жінок при ідіопатичному мало- і багатоводді / В. В. Маляр // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : ЮСТОН, 2015. – С. 156–158.
5. Маркін Л. Б. Особливості фетальної біофізичної активності при виникненні меконіальної аспірації у плода / Л. Б. Маркін // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 2. – С. 29–30.
6. Наказ МОЗ України № 900 від 27.12.2006 р. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Дистрес плода при вагітності та під час пологів». – К. : Інформ, 2011. – С. 307–311.

7. Облазницький В. М. Стан регіональної гемодинаміки нирок у новонароджених із гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи : автореф. дис. д-ра мед. наук / В. М. Облазницький. – Х., 2003. – 20 с.

8. Орлов В. И. Кардиотокография и доплерометрия в современном акушерстве / В. И. Орлов. – Ростов-на-Дону : Издательство ЮНЦ РАН, 2008. – С. 149–158.

9. Чорна О. Оцінка ефективності діагностики та лікування хронічної гіпоксії плода в разі маловоддя у вагітних / О. Чорна // Ліки України. – 2002. – № 10. – С. 13–14.

10. Moore T. R. The amniotic fluid index in normal human pragnaucy / T. R. Moore, J. E. Cayle // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1990. – Vol. 162. – P. 1168–1173.

11. Marino T. Ultrasound abnormalities of the amniotic fluid, membrallis, umbilical coard placenta / T. Marino // *Obstetrics and Gynecology Clinics.* – 2004. – Vol. 311. – P. 270–275.

12. Leung W. C. Procedure-related complications of rapid amniodrainage in the treatment of polyhydramnios / W. C. Leung // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 23. – P. 154–158.

## REFERENCES

1. Kholinguort, T., & Polzonkova, N.M. (Eds.). (2010). *Akusherstvo i ginekologija. Differentsionalnii diagnostika ot A do Ya Obstetrics and Gynaecology [Obstetrics and Gynecology. Differentiated diagnostics from A to Z]*. Moscow: HEOTAR – Media. 2010 [in Russian].

2. Basyuha, I.A., & Kostyuk V.M. (2015). *Strukturno-funktsionalni osoblyvosti platsenty pry malovoddi vahitnykh [Structural and functional features of the placenta during pregnancy oligohydramnios]. Actual Issues of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, 6, 66-68 [in Ukrainian].*

3. Radzynskyi, V.E., Milovanova, A.P., & Orzhaniana, I.M. (Eds.). (2004). *Ekstraembrionalnye i okoloplodnye struktury pri normalnoy i oslozhnenoy beremennosti [Adnexa and amniotic structures during normal and complicated pregnancy]*. Moscow: Medysynskoe informatsyonnoe agenstvo [in Russian].

4. Maliar, V.V. (2015). *Osoblyvist krovoplynu u sudynnomu rusli detsydualnoi obolonky u zhinok pry idiopatychnomu malo- i bahatovoddi [Feature of blood flow in the bloodstream decidua of women in low- and idiopathic polyhydramnios]*. Kyiv: "Yuston" [in Ukrainian].

5. Markin, L.B. (2006). *Osoblyvist fetalnoi biofizychnoi aktyvnosti pry vynykneni mekonialnoi aspiratsii u ploda [Feature of fetal biophysical activity in the event of meconium aspiration of the fetus]. Visnyk naukovykh doslidzen – Journal of Scientific Research, 2, 29-30. [in Ukrainian].*

6. Nakaz MOZ Ukrainy № 900 vid 27.12.2006 Pro zatverdzhennia klinichnoho protokolu z akusherskoï dopomohy

"Dystress ploda pry vahitnosti ta pid chas polohiv [Order of Ministry of Health of Ukraine No. 900 from 27.12.2006 On approval of the clinical protocol for obstetric care "Fetal distress during pregnancy and childbirth]. (2011). Kyiv: IN-forms [in Ukrainian].

7. Oblaznytskyi, V.M (2003). *Stan rehionalnoi hemodynamiky nyrrok u novonarodzhenykh iz hipoksychno-ishemichnym urazhenniam tsentralnoi nervovoi systemy [State of regional renal hemodynamics in neonates with hypoxic-ischemic central nervous system]. Extended abstract of Doctor's thesis. Kharkiv [in Ukrainian].*

8. Orlov, V.I., Botasheva, T.L., & Kuzin V.F. (2008). *Kardiotokografiia i doplerometriia v sovremenom akusherstve [Cardiotokography and doplerometry in modern obstetrics]*. Rostov-on-Don: Publishing YUNTS RAN [in Russian].

9. Chorna, O. (2002). *Otsinka efektyvnosti diahnostryky ta likuvannia khronichnoi hipoksii ploda v razi malovoddia u vahitnykh [Evaluating the effectiveness of diagnosis and treatment of chronic fetal hypoxia when oligohydramnios in pregnant women]. Lily Ukrainy – Medicines of Ukraine, 10, 13-14 [in Ukrainian].*

10. Moore, T.R., & Cayle J.E. (1990). The amniotic fluid index in normal human pragnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol., 162, 1168-1173.*

11. Marino, T. (2004). Ultrasound abnormalities of the amniotic fluid, membrallis, umbilical coard placenta. *Obstetrics and Gynecology Clinics, 311, 270-275.*

12. Leung, W.C. (2004). Procedure-related complications of rapid amniodrainage in the treatment of polyhydramnios. *Ultrasound Obstet. Gynecol., 23, 154-158.*

Отримано 13.01.17

©Л. Б. Маркін, О. І. Попович, А. І. Попович

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

## ДОПЛЕРОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНО-ПЛОДОВОГО КРОВОПЛИНУ У ВАГІТНИХ З ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТОНІЄЮ

**Мета дослідження** – вивчення гемодинамічних процесів у системі мати – плацента – плід у вагітних з первинною артеріальною гіпотонією.

**Матеріали та методи.** Проведено доплерометричне дослідження матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровоплину у 43 вагітних із первинною артеріальною гіпотонією та 32 здорових вагітних з нормальним артеріальним тиском у терміні гестації – 20–24 тиж., 28–32 тиж., 37–41 тиж. Для оцінки стану гемодинаміки в системі мати – плацента – плід проводились доплерометричне дослідження кровоплину за допомогою приладу «SA-8000 EX» (Medison, Південна Корея) в акушерських програмах конвексним датчиком (3,5 МГц). Доплерометричне дослідження включало оцінку кровотоку в маткових артеріях, артеріях пуповини та середній мозковій артерії плода.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Виявлено закономірності становлення гемодинамічних процесів у системі мати – плацента – плід у двох групах спостереження. У групі вагітних з первинною артеріальною гіпотонією індекси судинного опору в правій і лівій маткових артеріях були достовірно вищими, ніж у контрольній групі, з переважанням змін у правій матковій артерії. Гемодинамічні прояви при первинній артеріальній гіпотонії з боку матково-плацентарного контуру виглядали при ультразвуковому дослідженні як розширення інтервільозного простору, збільшення поперечного розміру крайового синуса, варикозне розширення параметральних вен. Явища венозного застою у матково-плацентарному контурі супроводжувались вищими показниками індексів судинного опору у маткових артеріях і частіше при динамічному спостереженні призводили до розвитку затримки росту плода. Вивчення гемодинамічних показників в артерії пуповини виявило тенденцію до зростання всіх індексів упродовж вагітності у I групі та зменшення – у II групі; при цьому у вагітних з первинною артеріальною гіпотонією в III триместрі спостерігалось достовірно збільшення показників порівняно з контрольною групою. Вивчення плодової гемодинаміки виявило зниження резистентності кровоплину в середній мозковій артерії плода із прогресуванням вагітності та розвитком централізації кровообігу. Посилення мозкового кровообігу плода є компенсаторною реакцією на хронічну тканинну гіпоксію.

**Висновки.** Порушення матково-плацентарного кровоплину, які розвиваються у вагітних з первинною артеріальною гіпотонією, починаючи з II триместру вагітності, в подальшому призводять до фетального дистресу.

**Ключові слова:** вагітність; первинна артеріальна гіпотонія; матково-плацентарно-плодова гемодинаміка.

## ДОПЛЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНО-ПЛОДОВОГО КРОВОТОКА У БЕРЕМЕННЫХ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ

**Цель исследования** – изучение гемодинамических процессов в системе мать – плацента – плод у беременных с первичной артериальной гипотонией.

**Материалы и методы.** Проведено доплерометрическое исследование маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока у 43 беременных с первичной артериальной гипотонией и 32 здоровых беременных с нормальным артериальным давлением в сроки гестации – 20–24 нед., 28–32 нед., 37–41 нед. Для оценки состояния гемодинамики в системе мать – плацента – плод проводилось доплерометрическое исследование кровотока с помощью прибора «SA-8000 EX» (Medison, Южная Корея) в акушерских программах конвексным датчиком (3,5 МГц). Доплерометрическое исследование включало оценку кровотока в маточных артериях, артериях пуповины и средней мозговой артерии плода.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Вывявлено закономірності становлення гемодинамічних процесів в системі мати – плацента – плод в обоєх групах наближення. В групі вагітних з первинною артеріальною гіпотонією індекси судинного опору в правій і лівій маточних артеріях були достовірно вищими, ніж у контрольній групі, з переважанням змін у правій маточній артерії. Гемодинамічні прояви при первинній артеріальній гіпотонії з боку маточно-плацентарного контуру виглядали при ультразвуковому дослідженні як розширення інтервільозного простору, розширення поперечного розміру крайового синуса, варикозне розширення параметральних вен. Явища венозного застою в маточно-плацентарному контурі супроводжувались вищими показниками індексів судинного опору в маточних артеріях і частіше при динамічному наближенні приводили до розвитку затримки росту плода. Изучение гемодинамических показателей в артерии пуповины выявило тенденцию к росту всех индексов в течение беременности в I группе и уменьшение – во II группе; при этом у беременных с первичной артериальной гипотонией в III триместре наблюдалось достоверное увеличение показателей по сравнению с контрольной группой. Изучение плодовой гемодинамики выявило снижение резистентности кровотока в средней мозговой артерии плода с прогрессированием беременности и развитием централизации кровообращения. Усиление мозгового кровообращения плода является компенсаторной реакцией на хроническую тканевую гипоксию.

**Выводы.** Нарушение маточно-плацентарного кровотока, которые развиваются у беременных с первичной артериальной гипотонией, начиная со II триместра беременности, в дальнейшем приводят к фетальному дистресу.

**Ключевые слова:** беременность; первичная артериальная гипотония; маточно-плацентарно-плодовая гемодинамика.

## DOPPLER EXAMINATION OF UTERINE-PLACENTAL-FETAL HEMODYNAMIC IN PREGNANT WOMEN WITH ARTERIAL HYPOTENSION

**The aim of the study** – to research the uterine-placental-fetal hemodynamic in pregnant women with arterial hypotension.

**Materials and Methods.** Doppler study of blood flow in the uterine-placenta-fetal system is presented in 43 pregnant women with arterial hypotension and 32 pregnant women with normal arterial tension during pregnancy weeks – 20–24, 28–32, 37–41. For the assessment of haemodynamics in the mother-placenta-fetus we used Doppler velocimetry method to study the blood flow using the device «SA-8000 EX» (Medison, South Korea) in obstetric programs with convex transducer (3.5 MHz). Doppler study included the observation and the assessment of blood flow in uterine arteries, artery of the umbilical cord and middle cerebral artery of the fetus.

**Results and Discussion.** The presence of irregularities in the uterine-placental-fetal system in the both examined groups was found in the first group indexes of vessel's resistance in the right and level uterine arterias were much more higher than in the second group. The most of changer were presented in the right uterine arteria. Hemodynamic irregularities in pregnant women with arterial hypotension were presented by increasing of the intervillage space, transversal size of regional sine, varicose expansion of parametral veins. The phenomenon of venous stagnation were accompanied by the high indexes of vascular resistance in uterine arterias and more often at a dynamic supervision brought a delay of height of fetus. Study of hemodynamic indexer in the artery of umbilical cord revealed the tendency of increase of all indexes during the pregnancy in the first group and their reduction – in the second ( control) group. And it was presented increasing of all indexes in the third trimester of pregnancy in pregnant women with arterial hypotension comparing with the control group. The study of fetal hemodynamics educed the decline of the blood flow resistance in the middle cerebral artery of fetus with progress of pregnancy and centralization of blood circulation. Strengthening of cerebral circulation of the fetus is a compensatory reaction to chronic tissue hypoxia.

**Conclusions.** Irregularities of the utero-placental blood flow that is developing in pregnant women with primary arterial hypotension, starting from the second trimester of pregnancy lead to fetal distress.

**Key words:** pregnancy; hypotension; uterine-placental-fetal hemodynamic.

**ВСТУП.** Первинна артеріальна гіпотонія (ПАГ) – самостійна мультифакторіальна патологія нейроендокринної природи, головною гемодинамічною ланкою патогенезу якої є первинне порушення тону судин і їх реактивності, що зумовлено дією спадкових та довкільних факторів і проявляється поряд із пониженням АТ суб'єктивною та об'єктивною симптоматикою. Виділяють фізіологічну ПАГ, при якій відсутні як суб'єктивні, так і об'єктивні розлади без змін працездатності, що, на думку авторів, повинно було б протиставлятися, так званій, «патологічній». У свою чергу, деякі вчені такий поділ вважають умовним і недоцільним, оскільки фізіологічна ПАГ є преморбідним станом, який у часі виснаження адаптаційних резервів гемодинаміки переходить у гіпотонічну хворобу, або ПАГ, для якої присутні більш-менш окреслені власні клінічні прояви [5].

Яскравим прикладом є перебіг вагітності та пологів у жінок з ПАГ. Фізіологічне зростання ємкості судинного русла, виникнення додаткової матково-плацентарної системи кровообігу, секреція плацентою гормонів, які пригнічують функцію гіпофіза, в результаті чого зменшується продукція пресорних речовин; імунна реакція на антигени плаценти і плода, в результаті чого змінюється виділення ряду біологічно активних речовин, зокрема катехоламінів, ацетилхоліну, серотоніну, гістаміну, приводять до виснаження процесів адаптації та компенсації жінок з АГ та виникнення значної кількості ускладнень перебігу вагітності та пологів.

Судинний опір з початком фізіологічної вагітності знижується на 30–40 %. Для ПАГ характерним є вихідне патологічне зниження периферичного судинного тону, зниження судинорухової функції, що може стати причиною погіршеного кровопостачання і, як наслідок, тривалої ішемії матки. Крім того, переважання тону парасимпатичної нервової системи призводить до розширення кровоносних судин матки та венозного застою. Таким чином, порушення вегетативної регуляції судинного тону з переважанням ваготонічних реакцій крові при ПАГ супроводжується зниженням перфузії органів і тканин, що зумовлює порушення припливу крові в міжворсинкове русло, та утруднення відтоку венозної крові від нього і, як наслідок, розвитком плацентарної дисфункції (ПД) [4].

У даний час єдиним реальним шляхом зниження розвитку ПД є рання діагностика та профілактика цього ускладнення вагітності. Одним із основних методів діагностики ПД є ультразвукова доплерометрія, за допомогою якої визначають параметри кровоплину в маткових артеріях (МА), артеріях пуповини (АП) та середній мозковій артерії (СМА) плода. Питанням вивчення гемодинаміки в системі мати – плацента – плід при фізіологічному та патологічному перебігу вагітності присвячена велика кількість робіт [1, 2, 8]. Проте, незважаючи на наявність наукових досліджень у даному напрямку, матково-плацентарний кровоплин (МПК) та плодово-плацентарний кровоплин (ППК) у вагітних з ПАГ потребують подальшого вивчення.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – вивчення гемодинамічних процесів у системі мати – плацента – плід у вагітних з ПАГ.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Проведена ультразвукова фетометрія внутрішньоутробного плода та доплерометричне дослідження кровоплину в системі мати – плацента – плід у II і III триместрах вагітності на фоні ПАГ. Дослідження проводились у 43 пацієток з ПАГ (I група) у терміні гестації від 20 до 41 тиж. з характерними для даного стану скаргами різного ступеня вираженості (загальна слабкість, швидка втома, головний біль, періодичні головокружіння, метеозалежність) та 32 здорових вагітних з нормальним артеріальним тиском, які увійшли до контрольної групи (II група). Середній вік вагітних у групах склав  $(29,4 \pm 1,6)$  року і  $(27,8 \pm 2,1)$  року відповідно. У I групі жінки, які народжуватимуть вперше, склали 32 (74,4 %), серед них з першою вагітністю – 23 (53,5 %); у II групі – 20 (62,5 %) і 14 (43,8 %) відповідно.

Дослідження проводилось тричі – в терміні вагітності 20–24 тиж., 28–32 тиж., 37–41 тиж. З урахуванням комплексної оцінки гемодинаміки А. Н. Стрижаковим, А. Г. Григоряном (1990) [9] була розроблена класифікація порушень МПК та ППК, згідно з якою до IA ступеня порушень відносили випадки з нормальним ППК, але порушеним МПК; до IB ступеня – випадки з нормальним МПК та зниженим ППК; до II ступеня – випадки з порушеним як МПК, так і ППК, але із збереженим діастолічним кровоплином в АП; до III, критичного, ступеня – випадки з відсутністю кровоплину в АП при збереженому або зниженому МПК.

Усі вагітні були проінформовані про мету дослідження і дали згоду на участь у ньому.

Для оцінки стану гемодинаміки в системі мати – плацента – плід проводилось доплерометричне дослідження кровоплину за допомогою приладу «SA-8000 EX» (Medison, Південна Корея) в акушерських програмах конвексним датчиком (3,5 МГц). Доплерометричне дослідження включало оцінку кровотоку в МА, АП та СМА плода. Оцінювали співвідношення між максимальною систолічною швидкістю кровоплину, яка відображає скоротливу функцію серця й еластичність стінок судини, та кінцевою діастолічною швидкістю кровоплину, яка залежить від ступеня опору периферичного судинного русла. 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].

Статистичне оброблення результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері з використанням сучасних методів варіаційної статистики [8] за допомогою стандартних програм статистичного аналізу Microsoft Excel 7.0, Statistica 6.0.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Проведені доплерометричні дослідження показників кровоплину в системі мати – плацента – плід дозволили виявити закономірності становлення МПК та ППК у двох групах спостереження. Так, у контрольній групі середні значення індексів судинного опору (ІСО) в МА мали тенденцію до поступового зниження до завершення вагітності. Отримані результати можна пояснити зростанням діасто-

лічної швидкості кровоплину в МА у II половині вагітності, що збігається з даними дослідження інших авторів [1, 10]. У групі вагітних з ПАГ ІСО в правій і лівій МА були достовірно вищими, з переважанням змін у правій МА, яка, як відомо, має перевагу у кровопостачанні матки. При цьому порушення МПК відмічались з 20–24 тиж. і зниження ІСО до кінця вагітності не спостерігалось (табл. 1).

Гемодинамічні прояви при ПАГ з боку матково-плацентарного контуру гемодинаміки полягали у розширенні інтервільозного простору, розширенні крайового синуса та параметральних вен. Ехографічне зображення крайового синуса виглядало як гіпоехогенна щільноподібна структура, розташована між зовнішнім краєм плаценти, гладким хоріоном та децидуальною оболонкою. При неускладненій вагітності найбільший поперечний розмір крайового синуса не перевищував 7 мм. У жінок з ПАГ поперечний розмір крайового синуса плаценти складав (9,3±1,2) мм у II триместрі; при доношеній вагітності – (16,9±2,1) мм.

Явища венозного застою (рис. 1) у матково-плацентарному контурі супроводжувались вищими показниками ІСО у МА і частіше при динамічному спостереженні призводили до розвитку затримки росту плода (ЗРП).

Про більш глибокі порушення матково-плацентарної гемодинаміки свідчила поява дикротичної виїмки у фазу ранньої діастолі (рис. 2). У наших дослідженнях рання діастолічна виїмка в кривих швидкості кровоплину в МА виявлена лише у 2-х вагітних I групи: у першої – в 23–24 тиж. гестації в поєднанні із високими ІСО в МА (вагітність завершилась достроковим розродженням у 32–33 тиж.); у другої – за гестацією 32 тиж., за даними фетометрії –

Таблиця 1. Індекси судинного опору в маткових артеріях

Термін вагітності, тиж.	Маткові артерії	С/Д		ІР		ПІ	
		група 1	група 2	група 1	група 2	група 1	група 2
20–24	права	2,06*±0,02	1,99±0,02	0,54±0,03	0,52±0,03	0,86*±0,02	0,78±0,02
	ліва	1,92*±0,01	1,87±0,02	0,50±0,03	0,48±0,02	0,82*±0,02	0,74±0,03
28–32	права	2,09*±0,02	1,93±0,03	0,52*±0,03	0,42±0,03	0,88*±0,04	0,69±0,04
	ліва	1,96*±0,02	1,90±0,02	0,48*±0,02	0,40±0,04	0,80*±0,05	0,64±0,03
37–41	права	2,14*±0,05	1,88±0,05	0,58*±0,04	0,38±0,03	0,94*±0,05	0,60±0,03
	ліва	1,95*±0,06	1,82±0,04	0,50*±0,05	0,33±0,04	0,79*±0,04	0,57±0,02

Примітка. \* – відмінності вірогідні (p<0,05) порівняно з контрольною групою (II).



Рис. 1. Вагітність 32–33 тиж. Розширення інтервільозного простору діаметром 27,70 мм.

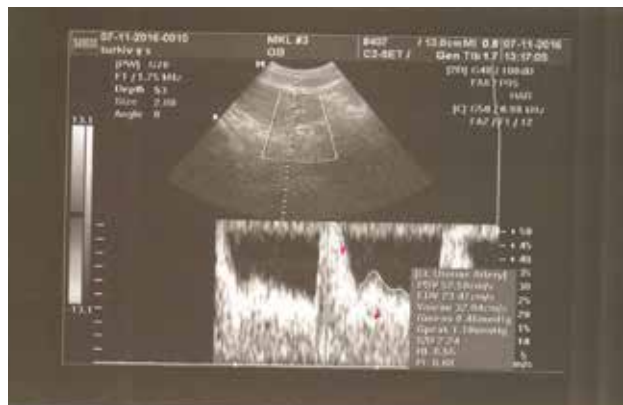


Рис. 2. Вагітність 32–33 тиж. Доплерограма КШК у матковій артерії. Дикротична виїмка.

28–29 тиж. (вагітність завершилась пологами у 37–38 тиж. вагою 2200,0, довжиною 48 см).

Таким чином, доплерометрія в МА в поєднанні з ультразвуковими змінами плаценти, починаючи з II триместру, дозволила нам виділити групу ризику із виникнення ЗРП та ПД. Первинною ланкою виникнення гемодинамічних порушень у вагітних з ПАГ стали порушення МПК, тобто порушення кровоплину I А ступеня.

Доплерометричну оцінку ППК проводили за станом кровоплину в АП, оскільки єдиним периферійним руслом для них є мікровакулярна сітка плодової частини плаценти. В АП упродовж неуспадкованої вагітності спостерігалось достовірне зниження судинного опору [10]. В цьому основну роль відіграють анатомічні зміни васкуляризації ворсин, які характеризуються прогресуючим збільшенням числа ворсин і підвищенням частки судин на одиницю площі поперечного розрізу кожної ворсини (процеси «феталізації» плаценти). Порушення припливу крові до матки у жінок з ПАГ, яке проявляється порушенням МПК, починаючи з II триместру, приводить в подальшому до зменшення васкуляризації термінальних ворсин у плаценті, веде за собою підвищення периферійного судинного опору і зниження діастолічного кровоплину (збільшення

ICO) в АП. Вивчення гемодинамічних показників в АП виявило тенденцію до зростання всіх індексів в I групі та до зменшення – у II групі; при цьому у вагітних з ПАГ в III триместрі спостерігалось достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення показників порівняно з контрольною групою (табл. 2).

Прогресування розладів матково-плацентарно-плодової гемодинаміки можуть призводити до зниження кровоплину, зменшення перфузійних процесів, і, в кінцевому результаті, до погіршення обмінних процесів в організмі плода, що клінічно може проявлятися ЗРП.

В оцінці функціонального стану плода велике значення має вивчення плодової гемодинаміки. За даними сучасних авторів, доплерометрія швидкостей кровоплину СМА плода є найбільш інформативною [3]. При вивченні кровоплину в СМА плода у вагітних з ПАГ виявили зниження резистентності із прогресуванням вагітності, що проявлялося підвищенням діастолічного компонента і, як наслідок, зниженням ICO (табл. 3).

Посилення мозкового кровоплину на фоні змінених показників ППК виникають у жінок з ПАГ не за рахунок порушення формування плаценти, а мають екстраплацентарне походження, і є компенсаторною реакцією на хронічну тканинну гіпоксію.

Таблиця 2. Індекси судинного опору в артеріях пуповини

Термін вагітності, тиж.	С/Д		ІР		ПІ	
	група 1	група 2	група 1	група 2	група 1	група 2
20–24	3,53±0,06	3,42±0,06	0,72±0,02	0,71±0,04	1,21±0,05	1,12±0,06
28–32	2,81*±0,04	2,57±0,05	0,63±0,04	0,59±0,03	0,99±0,06	0,89±0,05
	3,02*±0,03	2,82±0,04	0,72±0,05	0,65±0,04	1,02±0,04	0,98±0,03
37–41	3,15*±0,05	2,25±0,03	0,74*±0,05	0,49±0,03	0,91*±0,05	0,70±0,04
	3,22*±0,04	2,32±0,04	0,78*±0,04	0,58±0,05	1,12*±0,06	0,78±0,05

Примітка. \* – відмінності вірогідні ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою (II).

Таблиця 3. Індекси судинного опору в середній мозковій артерії плода

Термін вагітності, тиж.	С/Д		ІР		ПІ	
	група 1	група 2	група 1	група 2	група 1	група 2
20–24	5,25±0,27	5,70±0,23	0,76±0,04	0,81±0,07	1,66±0,05	1,72±0,09
28–32	4,66*±0,23	5,25±0,17	0,72±0,04	0,79±0,06	1,41±0,03	1,47±0,05
37–41	3,32*±0,12	3,76±0,11	0,67*±0,02	0,74±0,03	0,82*±0,02	0,93±0,05

Примітка. \* – відмінності вірогідні ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою (II).

**ВИСНОВКИ.** 1. Вагітних з ПАГ слід відносити до групи ризику з виникнення ПД.

2. Починаючи з II триместру вагітності, у них розвиваються порушення МПК, які належать до порушень IA ступеня.

3. Порушення кровопостачання матки та погіршений венозний відтік упродовж тривалого часу призводить до

змін у плацентарно-плодовому басейні, і проявляється централізацією гемодинаміки плода.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Для попередження виникнення перинатальних ускладнень у вагітних з ПАГ, починаючи з II триместру вагітності, вивчити застосування венотоніків системної дії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Апресова К. Г. Особенности маточно-плацентарного кровообращения при артериальной гипотонии у беременных / К. Г. Апресова, Е. Н. Дзюба // Перинатология и педиатрия. – 2006. – № 3 (27). – С. 81–82.

2. Вдовиченко Ю. П. Особливості матково-плацентарної та плодово-плацентарної гемодинаміки при різних формах плацентарної дисфункції / Ю. П. Вдовиченко, А. П. Садовий // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 2. – С. 73–77.

3. Волик К. Н. Методологические аспекты доплерометрической оценки маточно-плацентарной гемодинамики / К. Н. Волик // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2012. – № 4. – С. 77–83.

4. Воробей Л. І. Порушення нейровегетативної регуляції і вагітність: вплив на розвиток гестаційних ускладнень / Л. І. Воробей // Здоровье женщины. – 2015. – № 6 (102). – С. 97–98.

5. Жовнір І. І. Нестабільність артеріального тиску при первинній артеріальній гіпотонії / І. І. Жовнір // Військова медицина України. – 2011. – Т. 11, № 3-4. – С. 58–62.

6. Маркін Л. Б. Доплерометрія в акушерстві: гемодинамічні особливості функціональної системи мати – плацента – плід / Л. Б. Маркін, К. Л. Шатилович // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1 (30). – С. 26–39.

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. Современный подход к профилактике и лечению фетоплацентарной недостаточности при артериальной гипотензии у беременных / З. К. Рахимова, Д. Ф. Каримова, Э. Ш. Алиев, С. А. Мирходжаева // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 4 (33). – С. 39–41.

9. Стрижаков А. Н. Анатомо-функциональные особенности гемодинамики в системе мать – плацента – плод / А. Н. Стрижаков, Г. А. Григорян // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 5. – С. 11–13.

10. Стрижаков А. Н. Современные методы оценки состояния матери и плода при беременности высокого риска / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – № 2 (8). – С. 5–15.

### REFERENCES

1. Apresova, K.G., & Dzyuba, E.N. (2006). Osobennosti matochno-platsentarnogo krovoobrashcheniya pri arterialnoi hipotonii u beremennykh [Features of utero-placental blood flow during hypotension in pregnant]. *Perinatologiya i pediatriya – Perinatology and Pediatrics*, 3 (27), 81-82 [in Russian].

2. Vdovichenko, Yu.P., & Sadovyi, A.P. (2011). Osoblyvosti matkovo-platsentarnoi hemodynamiky pry riznykh formakh platsentarnoi dysfunktsii [Features of utero-placental and fetal-placental hemodynamics in various forms of placental dysfunction]. *Pediatriya, akusherstvo ta hinekolojiya – Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 2, 73-77 [in Ukrainian].

3. Volik, K.N. (2012). Metodologicheskiye aspekty dopplerometricheskoi otsenki matochno-platsentarnoi hemodinamiki [Methodological aspects of Doppler assessment of utero-placental hemodynamics]. *Luhevaya diagnostika, luhevaya terapiya – X-ray diagnostics, X-ray therapy*, 4, 77-83 [in Ukrainian].

4. Vorobei, L.I. (2015). Porushennia neurovegetativnoi rehulatsii i vahitnist: vplyv na rozvytok hestatsiinykh uskladnen [Irregularities of neurovegetative regulation and pregnancy: impact on the development of gestational complications]. *Zdorovye zhenshchiny – Women's Health*, 6 (102), 97-98 [in Ukrainian].

5. Zhovnir, I.I. (2011). Nestabilnist arterialnogo tysku pry pervynni arterialnii hipotonii [Unstable blood pressure in primary arterial hypotension]. *Viiskova medytsyna Ukrainy – Military Medicine of Ukraine*, 11, 3-4; 58-62 [in Ukrainian].

6. Markin, L.B., & Shatylovych, K.L. (2007). Doplerometriya v akusherstvi: hemodynamichni osoblyvosti funktsionalnoi systemy

maty-platsenta-plid [Doppler in obstetrics: hemodynamic features of functional system mother-placenta-fetus]. *Reproduktivnoye zdorovye zhenshchiny – Reproductive Health of Women*, 1 (30), 26-39 [in Ukrainian].

7. Mintser, O.P., Voronenko, Y.V., & Vlasov, V.V. (2003). *Obroblennya klinichnykh i eksperymentalnykh danykh u medytsyni [Treatment of clinical and experimental data in medicine]*. Kyiv: High School [in Ukrainian].

8. Rakhimova, Z.K., Karimova, D.F., Aliyev, E.Sh., & Mirkhodzhayeva, S.A. (2007). Sovremennii podkhod k profilaktike i lecheniyu fetoplatcentarnoi nedostatocnosti pri arterialnoi hipotenzii beremennykh [The modern approach to the prevention and treatment of placental insufficiency in patients with arterial hypotension in pregnant]. *Reproduktivnoye zdorovye zhenshchiny – Reproductive Health of Women*, 4 (33), 39-41 [in Ukrainian].

9. Strizhakov, A.I., & Grigoryan, G.A. (1990). Anatomofunktsionalnyye osobennosti hemodinamiki v sisteme mat-platsenta-plod [Anatomical and functional features of hemodynamics in the system mother-placenta-fetus] *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 5, 11-13 [in Russian].

10. Strizhakov, A.I., & Ignatko, I.V. (2009). Sovremennyye metody otsenki sostoyaniya materi i ploda pri beremennosti vysokogo riska [Modern methods of assessing the state of the mother and fetus during high-risk pregnancy]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii – Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 2 (8), 5-15 [in Ukrainian].

Отримано 03.02.17



©В. П. Міщенко, І. В. Руденко, М. Б. Запорожченко, Г. Л. Лавриненко  
Одеський національний медичний університет

## ОСОБЛИВОСТІ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК РІЗНИХ НАЦІОНАЛЬНОСТЕЙ

**Мета дослідження** – сформулювати диференційний підхід щодо прегравідарної підготовки та ведення вагітності у жінок різних національностей.

**Матеріали та методи.** Обстежено 120 жінок репродуктивного віку різних національностей: слов'янської (група I), в'єтнамської (група II), китайської (група III), арабської (група IV). Вивчали анамнестичні дані соматичного, сімейного, акушерсько-гінекологічного анамнезу. Визначали вміст фолієвої кислоти, ціанокобаламіну, вітаміну D загальною.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У вітчизняних жінок захворювання серцево-судинної системи виявлено у 63,3 %, обмінно-ендокринні порушення – у 46,7 %, патологію шлунково-кишкового тракту – у 36,7 %. Від анемії страждали 66,7 % в'єтнамок, 70,0 % досліджуваних із арабських країн, захворювання сечовидільної системи були у 26,7 і 40,0 % пацієнток відповідно. В анамнезі мали пологи 53,3 % співвітчизниць, 63,3 % арабської, 50,0 % китайської і 33,3 % в'єтнамської національності. Медичні аборти були у 30,0 % вітчизняних жінок, у 6,7 % китайок. Спонтанні аборти у жінок в'єтнамської національності становили 26,7 %, безплідність – 23,3 %. У жінок в'єтнамської національності вторинна аменорея виявлена у 6,7 %, олігоменорея – у 16,7 %, при цьому недостатність лютеїнової фази – у 16,7 %. Низькі рівні фолієвої кислоти у крові обстежуваних становили від 26,7 до 53,5 %, ціанокобаламіну – від 3,4 до 16,7 %, вітаміну D – від 33,3 до 53,3 % випадків. Найбільш виразні відхилення від показників норми виявлено у жінок групи II і групи III.

**Висновки.** Прегравідарна підготовка й алгоритм ведення вагітних різних національностей має базуватися на індивідуальних особливостях їх організму. При плануванні вагітності слід визначати вміст фолієвої кислоти, ціанокобаламіну, вітаміну D у крові жінок з метою ранньої діагностики субклінічного гіповітамінозу та проведення профілактики можливих гестаційних ускладнень. У жінок із низьким вмістом фолієвої кислоти, ціанокобаламіну, вітаміну D у крові до вагітності доцільно контролювати їх рівень у першій і другій половині вагітності з метою своєчасної корекції.

**Ключові слова:** фолієва кислота; ціанокобаламін; вітамін D; вагітність; профілактика.

### ОСОБЕННОСТИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН РАЗНЫХ НАЦИОНАЛЬНОСТЕЙ

**Цель исследования** – сформировать дифференциальный подход к прегравидарной подготовке и ведению беременности у женщин разных национальностей.

**Материалы и методы.** Обследовано 120 женщин репродуктивного возраста разных национальностей: славянской (группа I), вьетнамской (группа II), китайской (группа III), арабской (группа IV). Изучали анамнестические данные соматического, семейного, акушерско-гинекологического анамнеза. Определяли содержание фолиевой кислоты, цианокобаламина, витамина D общего.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У наших соотечественниц заболевания сердечно-сосудистой системы выявлены у 63,3 %, обменно-эндокринные нарушения – у 46,7 %, патология желудочно-кишечного тракта – у 36,7 %. Анемией страдали 66,7 % вьетнамок, 70,0 % женщин из арабских стран, заболевания мочевыделительной системы были у 26,7 и 40,0 % пациенток соответственно. Более 50 % (53,3 %) женщин группы I имели в анамнезе роды, 65,3 % – арабской национальности, 50,0 % – китайской, 33,3 % – вьетнамской. Медицинские абортоты отметили 30,0 % отечественных женщин, 6,7 % китайок. Спонтанные абортоты у женщин вьетнамской национальности составили 26,7 %, бесплодие – 23,3 %. У женщин вьетнамской национальности вторичная аменорея составила 6,7 %, олигоменорея – 16,7 %, при этом недостаточность лютеиновой фазы – 16,7 %. Низкие уровни фолиевой кислоты в крови обследованных достигали от 26,7 до 53,5 %, цианокобаламина – от 3,4 до 16,7 %, витамина D – от 33,3 до 53,3 % случаев. Наиболее выразительные отклонения от показателей нормы выявлены у женщин группы II и группы III.

**Выводы.** Прегравидарная подготовка и алгоритм ведения беременных разных национальностей должны базироваться на индивидуальных особенностях их организма. При планировании беременности следует определять в крови женщин содержание фолиевой кислоты, цианокобаламина, витамина D с целью ранней диагностики субклинического гиповитаминоза и проведения профилактики возможных гестационных осложнений. У женщин с низкими уровнями содержания фолиевой кислоты, цианокобаламина, витамина D в крови до беременности целесообразно контролировать их уровни в первой и во второй половине беременности с целью своевременной коррекции.

**Ключевые слова:** фолиевая кислота; цианокобаламин; витамин D; беременность; профилактика.

### FEATURES OF PRECONCEPTION PREPARATION FOR WOMEN OF DIFFERENT NATIONALITIES

**The aim of the study** – to make a differential approach to preconception preparation and management of pregnancy in women of different nationalities.

**Materials and Methods.** There were examined 120 women of reproductive age: Slavonic (group I), Vietnamese (group II), Chinese (group III), Arabic (group IV). We studied the medical history of physical, marital, and gynecological anamnesis. The level of folic acid, cyanocobalamin, common vitamin D were determined.

**Results and Discussion.** The Ukrainian women had cardio-vascular diseases in 63.3 %, metabolic and endocrine disorders – 46.7 %, the pathology of the gastrointestinal tract – 36.7 %. Anemia took place in 66.7 % of Vietnamese women, 70.0 % – Arabian countries, the disease of the urinary excretory system were in 26.7 % and 40.0 % of patients correspondingly. More than 50 % (53.3 %) of women of the I group had a history of childbirth, 65.3 % – Arabic nationality, 50.0 % – Chinese, 33.3 % – Vietnamese.

Medical abortions were noted in 30.0 % of Russian women, 6.7 % – Chinese women. Spontaneous abortion in women of Vietnamese nationality made 26.7 %, infertility – 23.3 %. Secondary amenorrhea was 6.7 %, oligomenorrhea – 16.7 %, while, insufficiency of the luteal phase – in 16.7 % of the Vietnamese women. Low levels of folic acid in blood examined ranged from 26.7 to 53.5 %, cyanocobalamin – from 3.4 to 16.7 %, vitamin D – from 33.3 to 53.3 % of cases. The most expressive abnormal parameters identified in women of group II and group III.

**Conclusions.** Preconception preparation and management algorithm for pregnant women of different nationalities must be based on the individual characteristics of the organism. When planning a pregnancy the level of folic acid, cyanocobalamin, vitamin D should be determined in the blood of women for the purpose of early diagnosis of subclinical vitamin deficiency and possible prevention of gestational complications. Women with low levels of folate, cyanocobalamin, vitamin D in the blood before pregnancy should be examined in the I and II half of pregnancy for the purpose of timely correction.

**Key words:** folic acid; cyanocobalamin; vitamin D; pregnancy prevention.

**ВСТУП.** Прегравідарна підготовка посідає провідне місце в профілактиці акушерської та перинатальної патології. Виношування і народження повноцінного потомства залишається актуальною проблемою сьогодення. Безплідність, невиношування вагітності, патологія розвитку плода не мають тенденції до зниження, що викликає насторогу в суспільстві [1].

Перебіг вагітності за фізіологічним типом залежить від багатьох факторів, і в тому числі – від якості преморбідного фону, на якому відбуваються запліднення та перебіг гестаційних процесів. Однією з ознак повноцінності вихідного стану організму жінки є фізіологічне функціонування метаболічних процесів. Поняття метаболічних процесів передбачає збалансовану дію окисно-відновного (цитратного) та фолатного циклів, макро-, мікроелементів, вітамінів, гормонів тощо, дисбаланс яких може бути безпосередньою причиною ускладненого перебігу вагітності [2].

Обмін речовин в організмі людини є взаємозалежним. Пригнічення метаболічних процесів реалізується десинхронізацією між трьома фазами детоксикації [3]. На життєздатність цих процесів впливають органічні сполуки – вітаміни. За участі вітамінів і вітаміноподібних сполук групи В перебігає фолатний та цикл Кребса (цикл трикарбонних кислот). Вітаміни групи В входять до складу коферментів, ферментів і сприяють перенесенню електронів у дихальний ланцюг. Порушення у дихальному ланцюзі супроводжується дефіцитом нікотинамідних і флавопротеїнових дегідрогеназ. Нестача рибонуклеїнових кислот призводить до порушення синтезу білків крові, клітинних ензимів, а втрата вільних нуклеотидів – до недостатнього утворення НАД і НАДФ. Вітаміни групи В беруть активну участь у ферментних системах, що регулюють відновні процеси в клітинах, та в усіх обмінах речовин [4].

Вітаміни групи D належать до класу стеринів. Вітамін D стимулює ріст, сприяє затримці кальцію і фосфору в організмі та надходженню їх у кісткову тканину. Найбільш ранній симптом дефіциту вітаміну D – зниження вмісту фосфору у крові. Наступним етапом є зменшення рівня кальцію, заліза, магнію, порушення вуглеводного та гормонального обміну [5].

Порушення обміну вітамінів і вітаміноподібних сполук, амінокислот більш виразні у жінок з наявністю поліморфних алелів численних генів, що відповідають за метаболічні процеси в організмі, у тому числі фолатного циклу. Вже в ембріональному періоді проявляється взаємодія генетичних та епігенетичних механізмів: внутрішніх (ферментні системи, гормони тощо); зовнішніх (вплив чинників зовнішнього середовища) [6]. Дестабілізація вищевказаних процесів як ланцюгів патогенетичного кола гестаційних

ускладнень призводить до виникнення гіпоксії тканинного типу, що може реалізовуватися розвитком дисметаболических зрушень, ендотеліальної дисфункції, порушень поділу клітин ембріона, які швидко діляться, та сприяти дисфункції хоріона, плаценти, вродженим вадам розвитку тощо [4, 5]. Науково доведено та загально визнано, що порушення метаболічних процесів у біологічних рідинах і тканинах організму вагітної призводять до реалізації ранніх та пізніх акушерських і перинатальних ускладнень [7].

Важлива роль у виникненні цієї патології належить спадковій схильності [6]. У зв'язку з цим, при визначенні профілактичних заходів можливих акушерських і перинатальних ускладнень важливим є ретельне вивчення сімейного, екологічного анамнезу, національних особливостей способу харчування тощо. У наш час надзвичайно активною є міграція населення, тому лікар має знати особливості способу життя жінок різних національностей у місцях їх постійного мешкання, а також захворювання, які характерні для цих регіонів (жовта лихоманка, малярія та ін.), характер харчування, які притаманні певним регіонам планети. Зміна клімату та середовища, способу життя, продуктів харчування впливає на психоемоційний стан людей, запліднення, перебіг гестаційних процесів (вагітності, пологів, післяпологового періоду) та розвиток плода [7].

Грунтуючись на досягненнях вчених, отриманих за різних методів профілактики патологічного перебігу вагітності, важливим фактором слід вважати знання індивідуальних етнічних, національних особливостей організму жінки.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – сформулювати диференційний підхід щодо визначення прегравідарної підготовки та ведення вагітності у жінок різних національностей, що мешкають в Одесі.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Проспективно обстежено 120 жінок репродуктивного віку (від 20 до 30 років, середній вік – (25±5) року), що мешкають в Одесі: 30 жінок (група I), які народилися, вирости і постійно живуть в Одесі, 30 – громадянок В'єтнаму (група II), 30 – Китаю (група III), 30 – жительок Близького Сходу (група IV), що мешкають в Одеському регіоні від 1 до 3 років. Із груп обстеження виключали жінок з алергічним анамнезом до вітамінів групи В.

Усім пацієнткам було проведено обстеження відповідно до клінічних протоколів, затверджених наказами МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417, від 31.12.2004 р. № 676, від 03.11.2008 р. № 624. Вивчали: 1) анамnestичні дані (соматичного, сімейного, акушерсько-гінекологічного анамнезу); 2) характеристику якості харчування, способу життя, наявності шкідливих звичок; 3) клінічний стан жінок до та під час вагітності; 4) стан фетоплацентарного комплексу (ФПК); 5) вміст гормонів ФПК методом

імуноферментного аналізу; 6) рівень фолієвої кислоти, ціанокобаламіну, вітаміну D (загального) імунохемилюмінесцентним методом; 7) простежили перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду в обстежуваного контингенту; 8) провели статистичну обробку матеріалу методом дисперсійного та кореляційного аналізу. Результати дослідження представлені як середньостатистичні.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.**

Вивчення даних анамнезу, в тому числі соматичного, у вітчизняних жінок показало, що екстрагенітальна патологія була такої структури: захворювання серцево-судинної системи – 63,3 %, обмінно-ендокринні порушення – 46,7 %, патологія шлунково-кишкового тракту – 36,7 %. Усі (100 %) жінки мешкали в районах з низькою якістю питної води, наявністю впливу високочастотних мікрохвиль (100 %), хронічного стресу (100 %), незбалансованого харчування (53,3 %).

Серед обстежуваних іноземок від анемії страждали 66,7 % жінок із В'єтнаму, 70,0 % з арабських країн. Захворювання сечовидільної системи були у 26,7 і 40,0 % пацієнток відповідно. Більшість (56,7 %) жінок арабської національності відмічала надмірну ламкість і випадання волосся голови.

За даними ретроспективного аналізу генеративної функції (табл. 1) було виявлено, що 53,3 % вітчизняних жінок і 48,9 % іноземок мали пологи. Із них жінки арабської національності становили 63,3 %, китайської – 50,0 % та в'єтнамської – 33,3 %. Медичні аборти мали 30 % вітчизняних жінок і 2,2 % іноземок, а саме 6,7 % китайок. Спонтанні аборти переважали у жінок в'єтнамської національності (26,7 %) поряд з безплідністю, яка становила 23,3 % порівняно з 6,7 % вітчизняних жінок.

На особливу увагу заслуговували показники характеристики менструальної функції у жінок-іноземок. Найбільш виразні порушення були у жінок в'єтнамської національності: вторинна аменорея (6,7 %), олігоменорея (16,7 %), недостатність лютеїнової фази (16,7 %).

Результати визначення вмісту фолієвої кислоти, ціанокобаламіну, вітаміну D (загальний D<sub>2</sub> + D<sub>3</sub>) у крові обстежених подані в таблиці 2.

Визначення вмісту фолієвої кислоти у крові жінок різних національностей до вагітності показало, що найбільш низький рівень частоти референтних величин зареєстровано у крові 46,7 % пацієнток в'єтнамської національності,

Таблиця 1. Дані ретроспективного аналізу генеративної функції, n=120

Національність	Пологи		Аборт				Безплідність	
			медичний		спонтанний			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Співвітчизниці, n=30 (група I)	16	53,3	9	30,0	2	6,7	2	6,7
Іноземки, n=90	44	48,9	2	2,2	9	10,0	8	11,1
В'єтнамки, n=30 (група II)	10	33,3	–	–	8	26,7	7	23,3
Китайки, n=30 (група III)	15	50,0	2	6,7	–	–	–	–
Арабки, n=30 (група IV)	19	63,3	–	–	1	3,3	1	3,3

Таблиця 2. Рівні фолієвої кислоти, ціанокобаламіну, вітаміну D (загальний D<sub>2</sub> + D<sub>3</sub>) у крові обстежених жінок до та під час вагітності (% щодо референтних величин)

Термін визначення	Група			
	I, n=30	II, n=30	III, n=30	IV, n=30
Фолієва кислота (референтні величини – 4,6–18,7 нг/мл)				
До вагітності	73,3	46,7*	53,3	63,3
Після прегравідарної підготовки	100,0^	90,0^	96,7^	93,3^
За терміном вагітності				
Перша половина (19 тижнів)	96,6	83,3	90,0	93,3
Друга половина (37 тижнів)	86,7	63,3*^	66,7^	73,3^
Ціанокобаламін (референтні величини – 191,0–663,0 пг/мл)				
До вагітності	63,3	53,3	53,3	63,3
Після прегравідарної підготовки	100^	100^	100^	100^
За терміном вагітності				
Перша половина (19 тижнів)	86,7	76,7	96,7	73,3
Друга половина (37 тижнів)	83,3	63,3^	93,3	70,0^
Вітамін D (загальний D <sub>2</sub> + D <sub>3</sub> ) (референтні величини – 30,0–50,0 нг/мл)				
До вагітності	63,3	46,7	6,7*	66,7
Після прегравідарної підготовки	100^	76,7^	100^	90,0^
За терміном вагітності				
Перша половина (19 тижнів)	86,7	76,7	86,7	63,3
Друга половина (37 тижнів)	63,3	56,7	66,7	60,0

Примітки:

- \* – p<0,05 по відношенню до групи I.
- ^ – p<0,05 по відношенню до попереднього визначення.

що достовірно ( $p < 0,05$ ) різнилось з показниками групи I. Проведена прегравідарна підготовка сприяла збільшенню показника до 90 %. Проте вже у 19 тижнів вагітності показник знизився до 83,3 %, у 37 тижнів становив 63,3 %. Достовірне зниження ( $p < 0,05$ ) частоти вмісту вітаміну  $B_9$  під час вагітності встановлено і у групах III, IV.

Вивчення вмісту ціанокобаламіну в крові обстежуваних показало, що показник у рамках референтних величин за групами (I–IV) був таким: 63,3, 53,3, 73,3, 63,3 % відповідно. Найнижчою частота нормальних показників виявилася у жінок в'єтнамської національності (група II). Проведення прегравідарної підготовки дозволило повністю (у 100 % випадків) досягти значень референтних величин у всіх жінок ( $p < 0,05$ ). З терміном вагітності вміст ціанокобаламіну знижувався, з найбільшою виразністю у групах II, IV, де у терміні вагітності 37 тижнів частота нормальних показників сягала 63,3 та 70,0 % відповідно.

Вивчення рівня загального вітаміну D (загальний  $D_2 + D_3$ ) у крові обстежуваних показало, що до вагітності частота нормальних показників вмісту за групами I, II, III, IV становила 63,3; 46,7; 6,7; 66,7 % відповідно з найнижчими показниками у жінок-китайок. Проведення прегравідарної підготовки дало можливість достовірно збільшити частоту нормальних показників у всіх групах ( $p < 0,05$ ), однак у 23,3 % жінок з В'єтнаму та 10,0 % – з Близького Сходу вагітність настала на фоні гіповітамінозу. З терміном вагітності частота гіповітамінозу D збільшувалась і в терміні 37 тижнів дорівнювала за групами I, II, III, IV: 36,7; 43,3; 33,3; 40,0 % відповідно.

Вміст досліджуваних вітамінів з позицій: нижче норми, на нижній межі норми, вище норми та на верхній межі норми – наведено в таблиці 3.

У 26,7 % жінок групи I вміст фолієвої кислоти був нижчим, ніж референтні величини, у 17,0 % – на нижній межі норми. Отже, 43,7 % жінок потребували терапевтичних заходів.

**Таблиця 3. Рівень вітамінів у крові обстежених жінок до вагітності відносно референтних величин, %**

Рівень вітамінів у крові жінки	Група			
	I, n=30	II, n=30	III, n=30	IV, n=30
<b>Фолієва кислота (референтні величини – 4,6–18,7 нг/мл)</b>				
<b>До вагітності</b>				
< норми	26,7	53,5*	46,7	36,7
На нижній межі норми	17,0	36,7	26,7	20,0
> норми	–	–	–	–
На верхній межі норми	56,3	9,8	26,6	43,3
<b>Після прегравідарної підготовки</b>				
< норми	3,4	16,7*	10,0*	6,7*
На нижній межі норми	3,3	26,7*	16,7*	13,3*
> норми	–	–	–	–
На верхній межі норми	93,3	56,6*	73,3*	80,0
<b>Ціанокобаламін (референтні величини – 191,0–663,0 пг/мл)</b>				
<b>До вагітності</b>				
< норми	36,7	49,7	10,0	36,7
На нижній межі норми	26,7	43,3	20,0	16,7
> норми	–	–	26,7*	–
На верхній межі норми	36,6	7,0*	43,3	46,6
<b>Після прегравідарної підготовки</b>				
< норми	16,7	39,7	–	26,7
На нижній межі норми	46,7	53,3*	16,6*	56,6
> норми	–	–	36,7*	–
На верхній межі норми	36,6	7,0*	46,7	16,7*
<b>Вітамін D (загальний <math>D_2 + D_3</math>) (референтні величини – 30,0–50,0 нг/мл)</b>				
<b>До вагітності</b>				
< норми	36,7	53,3	43,3	33,3
На нижній межі норми	16,7	26,7	26,7	16,7
> норми	–	–	–	–
На верхній межі норми	46,6	20,0*	30,0	50,0
<b>Після прегравідарної підготовки</b>				
< норми	–	23,3*	–	–
На нижній межі норми	3,3	53,4	10,0	7,3
> норми	–	–	–	–
На верхній межі норми	96,7	23,3*	90,0*	92,7

Примітка. \* –  $p < 0,05$  по відношенню до групи I.

У жінок групи II (в'єтнамки) вміст вітаміну на нижній межі норми становив 36,7 %, нижче норми – 53,5 %, отже, 90,2 % жінок групи II потребували корекції вмісту фолієвої кислоти. У групах III і IV корекції гіповітамінозу фолієвої кислоти потребували 73,4 і 56,7 % жінок відповідно.

Прегравідарна підготовка сприяла зростанню вмісту фолієвої кислоти в усіх групах обстежуваних, про що свідчило зниження частоти показників «нижче норми» та «на нижній межі норми». Найбільш виразні ознаки субклінічного гіповітамінозу фолієвої кислоти були характерними для в'єтнамки, у 16,7 % яких зберігався дефіцит вітаміну та 26,7 % нижньої межі норми, що достовірно відрізнялось від показників групи I ( $p < 0,05$ ). Зниження вмісту вітаміну за терміном гестації підтверджує необхідність його контролю та проведення профілактичних курсів терапії і у другій половині вагітності з метою корекції дефіциту та стабілізації метаболічних процесів.

Вміст вітаміну  $B_{12}$  у жінок груп I, II і IV нижче норми становив 36,7; 49,7 і 36,7 % спостережень. Водночас у групі III (китайки) рівень вітаміну  $B_{12}$  у 26,7 % жінок був вищим, ніж референтні величини, а у 43,3 % – на верхній межі норми. За нашими даними, 70,0 % жінок китайської національності мають високий вміст вітаміну  $B_{12}$ . Контроль вмісту ціанкобаламіну після проведеної корекції в рамках прегравідарної підготовки виявив рівень на верхній межі норми у 46,7 % жінок групи III.

Вивчення вмісту загального вітаміну D (загальний  $D_2 + D_3$ ) у крові обстежуваних довело, що у жінок в'єтнамської національності дефіцит виявлено у 53,3 % спостережень. Низькі показники вітаміну D до вагітності були в 36,7 % жінок групи I, у 43,3 % – групи III і у 33,3 % – групи IV. Заходи прегравідарної підготовки сприяли стабілізації показників у цілому. Проте у жінок в'єтнамської національності дефіцит виявлено у 23,3 % спостережень.

Аналіз проведених лабораторних досліджень крові жінок різних національностей на вміст життєво необхідних фолієвої кислоти, ціанкобаламіну, вітаміну D загального в різні терміни (до вагітності, після проведення прегравідарної підготовки, у першій (19 тижнів – термін 2-го пренатального скринінгу) і другій (37 тижнів – термін доношеної вагітності) половині вагітності) показав наявну

їх недостатність, що розцінюється як ознаки субклінічного гіповітамінозу.

Найбільш виразні відхилення від показників норми виявлено у жінок в'єтнамської та китайської національностей. Проведені дослідження доводять доцільність лабораторного контролю в динаміці спостереження за вмістом у крові жінок фолієвої кислоти, ціанкобаламіну, вітаміну D загального з метою оцінки стану метаболічних процесів у їх організмі, своєчасного запобігання виникненню та розвитку акушерських, перинатальних ускладнень. Багаторічний досвід з питань надання медичної допомоги жінкам різних національностей, дані статистичних звітів родопомічних установ про частоту і тяжкість акушерської патології у жінок різних національностей, які мігрували на тимчасове мешкання до України, підтверджують доцільність враховувати їх спадкову схильність, спосіб життя та харчування, дані лабораторної, клінічної оцінки вихідного стану цих жінок, клінічні особливості перебігу вагітності (патологія кількості навколоплідних вод, макросомія, клінічно вузький таз, синдром оперованої матки, анемія вагітних, патологія сечовидільної системи тощо). Своєчасне проведення висококваліфікованої спеціалізованої індивідуалізованої преконцепційної, прегравідарної підготовки та корекції патологічних станів під час вагітності сприятиме зниженню частоти і тяжкості акушерських й перинатальних ускладнень.

**ВИСНОВКИ.** Усім жінкам, які планують вагітність, слід визначати вміст фолієвої кислоти, ціанкобаламіну, вітаміну D загального з метою ранньої діагностики субклінічного гіповітамінозу та проведення заходів щодо профілактики можливих гестаційних ускладнень.

Низький вміст фолієвої кислоти, ціанкобаламіну, вітаміну D загального у крові жінок, які планують вагітність, пояснює доцільність контролю за їх рівнем у першій та другій половині вагітності з метою своєчасної корекції.

Прегравідарна підготовка й алгоритм ведення вагітних різних національностей має базуватися на індивідуальних особливостях їх організму.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Перспективою подальших розробок є вивчення ефективності патогенетично обґрунтованого комплексу профілактики гестаційних ускладнень у жінок різних національностей.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Жук С. И. Риск внутриутробного инфицирования плода при дисбиотическом состоянии / С. И. Жук, С. Н. Косьяненко, Е. А. Ночвина // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2007. – С. 287–293.
2. Міщенко В. П. Вміст мікро-, макроелементів у тканинах плацент матерів, що мали дітей з природженими вадами розвитку / В. П. Міщенко, І. В. Руденко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2009. – С. 403–404.
3. Овчиннікова О. В. Сучасні підходи до лікування вагітних із залізодефіцитною анемією / О. В. Овчиннікова, А. О. Щедров, В. В. Лазаренко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2009. – С. 418–421.
4. Мурашко Л. Е. Содержание гомоцистеина, фолатов и витамина  $B_{12}$  в крови беременных с преэклампсией /

Л. Е. Мурашко, Л. З. Файзуллин, Ф. С. Бадоева // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4 (1). – С. 22–25.

5. Дроздов В. Н. Эффективность всасывания железа при разделном и одновременном приеме с кальцием / В. Н. Дроздов, К. К. Носкова, А. В. Петраков // Терапевт. – 2007. – № 9. – С. 79–83.

6. Ермошина С. Фолиевая кислота, витамины группы В и полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике тромботических осложнений у женщин, принимающих оральные контрацептивы / С. Ермошина // Врач. – 2008. – № 5. – С. 55–60.

7. Егорова М. О. Параметры скринингового обследования для выявления  $B_{12}$ -дефицитной анемии / М. О. Егорова, Н. С. Моисеева, Е. Н. Кололова // Гематология и трансфузиология. – 2011. – № 3. – С. 14–18.

### REFERENCES

1. Zhuk, S.I., Kosianenko, S.N., & Nochvina, E.A. (2007). Risk vnutriutrobnogo infitsirovaniia ploda pri disbioticheskom sostoianii [The risk of fetal infection with dysbiotic state]. *Zbirnyk naukovykh prats Assotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy – Collection of scientific works of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine*, 287-293 [in Ukrainian].
2. Mishchenko, V.P., & Rudenko I.V. (2009). Vmist mikro-, makroelementiv v tkanyakh platsent materiv z pryrodzhenymy vadamy rozvytku [The content of micro-macroelements in the tissues of placentas of mothers who had children with congenital malformations]. *Zbirnyk naukovykh prats Assotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy – Collection of scientific works of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine*, 403-404 [in Ukrainian].
3. Ovchinnikova, O.V., Shchedrov, A.O., & Lazarenko V.V. (2009). Suchasni pidkhody do likuvannia vahitnykh iz zalizodefitsitnoi anemii [Current approaches to the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia]. *Zbirnyk naukovykh prats Assotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy – Collection of scientific work of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine*, 418-421 [in Ukrainian].
4. Murashko L.E., Faizulin L.Z., & Badoeva F.S. (2012). Soderzhanie homotsisteina, folatov i vitamina B12 v krovi beremennikh s preeklampsiei [The content of homocysteine, folate and vitamin B12 in the blood of pregnant women with pre-eclampsia]. *Akusherstvo i ginekologia – Obstetrics and Gynecology*, 4(1), 22-25 [in Russian].
5. Drozdov, V.N., Noskova, K.K., & Petrakov, A.V. (2007). Effektivnost vsasivaniia zheleza pri razdelnom i odnovremennom priieme s kaltsiem [The efficiency of iron absorption in the separate and simultaneous administration with calcium]. *Terpevt – Therapist*, 9, 79-83. [in Russian].
6. Ermoshina S. (2008). Folievaia kislota, vitamini gruppi B i polinenasishchennie zhirnie kisloti v profilaktike tromboticheskikh oslozhnenii u zhenshchin, prinimaiushchikh oralnie kontratseptivi [Folic acid, B vitamins and polyunsaturated fatty acids in the prevention of thrombotic complications in women taking oral contraceptives]. *Vrach – Doctor*, 5, 55-60 [in Russian].
7. Egorova M.O., Moiseeva N.S., & Komolova E.N. (2011). Parametri skringovogo obsledovaniia dlia viiavleniia B12-defitsitnoi anemii [Screening parameters for the detection of B12-deficiency anemia]. *Gematologia i transfusiologia – Hematology and Blood Transfusion*, 3, 14-18 [in Ukrainian].

Отримано 17.01.17

©Ю. Б. Моцюк, Н. І. Генік

Івано-Франківський національний медичний університет

## ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ТА ФУНКЦІОНУВАННЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ЗА НАЯВНОСТІ ВАРИКОЗНОЇ ХВОРОБИ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК

**Мета дослідження** – знизити частоту перинатальної патології у жінок із варикозною хворобою нижніх кінцівок на основі вивчення особливостей формування і функціонального стану фетоплацентарного комплексу, основних клініко-гемостазіологічних параметрів, а також удосконалення алгоритму лікувально-діагностичних заходів на основі розробки і впровадження диференційованого підходу щодо ведення вагітності.

**Матеріали та методи.** Вагітні були поділені на групи.

У I групу увійшли 60 вагітних із варикозною хворобою нижніх кінцівок, що отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи.

II групу склали 60 вагітних із варикозною хворобою нижніх кінцівок, що отримували запропоновані нами лікувально-профілактичні заходи.

Контрольну групу становили 30 акушерсько і соматично здорових вагітних, розроджених через природні пологові шляхи.

Дослідження проводили за допомогою таких методів, як: клінічні, функціональні (ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні), ендокринологічні, гемостазіологічні, показники ендотеліальної дисфункції, морфологічні та статистичні.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати проведених досліджень свідчать, що перебіг I половини вагітності у I та II групах характеризувався рядом ускладнень. У I і II групах найчастіше зустрічалися хронічна венозна недостатність (I група – 80,0 %; II група – 80,0 %) та розвиток ПН (I група – 63,3 %; II група – 60,0 %). Загроза переривання вагітності склала, відповідно, в I групі 40,0 % та II групі – 36,6 %. Значно рідше зустрічався бактеріальний вагіноз (I група – 26,6 %; II група – 33,3 %) та ранній токсикоз (I група – 23,3 %; II група – 20,0 %).

З огляду на високий рівень різноманітних ускладнень, який виникає в I половині вагітності, з метою оцінки функціонального стану фетоплацентарного комплексу нами вивчались основні клініко-лабораторні і функціональні показники в 22 тижні гестації.

**Висновок.** Отже, як показали основні моменти клінічної характеристики жінок основної і порівняльної груп, високий ризик розвитку перинатальної патології обумовлений змінами, що виникають на фоні варикозної хвороби вен нижніх кінцівок і у функціональній біосистемі «мати – плацента – плід», зі сторони гемодинамічних параметрів, що необхідно враховувати при проведенні лікувально-профілактичних заходів.

**Ключові слова:** варикозна хвороба; плацентарна дисфункція; гестаційні ускладнення.

## ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

**Цель исследования** – снизить частоту перинатальной патологии у женщин с варикозной болезнью нижних конечностей на основе изучения особенностей формирования и функционального состояния фетоплацентарного комплекса, основных клинико-гемостазиологических параметров, а также совершенствование алгоритма лечебно-диагностических мероприятий на основе разработки и внедрения дифференцированного подхода по ведению беременности.

**Материалы и методы.** Беременные были распределены на группы.

В I группу вошли 60 беременных с варикозной болезнью нижних конечностей, получавших общепринятые лечебно-профилактические мероприятия.

II группу составили 60 беременных с варикозной болезнью нижних конечностей, получавших предложенные нами лечебно-профилактические мероприятия.

В контрольную группу были включены 30 акушерско и соматически здоровых беременных, родоразрешенных через естественные родовые пути.

Исследование проводили с помощью таких методов, как: клинические, функциональные (эхографические, кардиотокографические, доплерометрические), эндокринологические, гемостазиологические, показатели эндотелиальной дисфункции, морфологические и статистические.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что течение первой половины беременности в I и II группах характеризовалось рядом осложнений. В I и II группах чаще всего встречались хроническая венозная недостаточность (I группа – 80,0 %; II группа – 80,0 %) и развитие ПН (I группа – 63,3 %; II группа – 60,0 %). Угроза прерывания беременности составила, соответственно, в первой группе 40,0 % и II группе – 36,6 %. Значительно реже встречался бактеріальний вагіноз (I група – 26,6 %; II група – 33,3 %) и ранній токсикоз (I група – 23,3 %, II група – 20,0 %).

Учитывая высокий уровень различных осложнений, который возникает в I половине беременности, с целью оценки функционального состояния фетоплацентарного комплекса нами изучались основные клинико-лабораторные и функциональные показатели в 22 недели гестации.

**Вывод.** Итак, как показали основные моменты клинической характеристики женщин основной и сравнительной групп, высокий риск развития перинатальной патологии обусловлен изменениями, возникающими на фоне варикозной болезни вен нижних конечностей и в функциональной биосистеме «мать – плацента – плод», со стороны гемодинамики, что необходимо учитывать при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** варикозная болезнь; плацентарная дисфункция; гестационные осложнения.

**THE PECULIARITIES OF THE FETOPLACENTAL COMPLEX DEVELOPMENT IN PREGNANT WOMEN WITH VARICOSE LEGS**

**The aim of the study** – to decrease the frequency of perinatal pathology in women with varicose legs based on the study of peculiarities of the fetoplacental complex, its development and functioning as well as the main clinical and hemostasiological parameters. Another tool to decrease the frequency of perinatal pathologies is considered to be the improvement of diagnostics and treatment, namely, the implement of differentiated approach.

**Materials and Methods.** Pregnant women were divided into groups. The first group included 60 pregnant women with varicose legs receiving traditional treatment; the second group – 60 pregnant women with varicose legs receiving our treatment; and the control group – 30 obstetrically and somatically healthy pregnant women (natural delivery).

The research was conducted using such methods as clinical, functional (echographics, cardiocotographics, dopplerometry), endocrinological, hemostasiological, assessment of endothelial dysfunction, morphological and statistical.

**Results and Discussion.** The studies reveal that the first part of pregnancy in Groups 1 and 2 were characterized by a row of complications, as follows: chronic venous insufficiency (group 1 – 80 %; group 2 – 80 %); placental insufficiency (group 1 – 63.3 %; group 2 – 60 %). Threatened miscarriage constituted correspondingly 40.0 and 36.6 in group 1 and 2. Bacterial vaginosis occurred much less often (group 1 – 26.6 %; group 2 – 33.3 %) and early toxicosis, too (group 1 – 23.3 %, group 2 – 20.0 %).

Regarding the high level of various complications occurring in the first half of pregnancy, we studied the main clinical, laboratory and functional parameters in 22 week of gestation in order to estimate the functional state of the fetoplacental complex.

**Conclusions.** According to the result of the research, the high risk of perinatal pathology developing is due to the changes in the functional biosystem “mother – placenta – fetus” caused by the varicose disease of lower extremities, namely, in hemodynamic parameters. This must be taken into consideration when it comes to treatment and predicting measures.

**Key words:** varicose disease; placental dysfunction; pregnancy complications.

**ВСТУП.** У даний час, за даними досліджень, від варикозної хвороби нижніх кінцівок і хронічної венозної недостатності страждають 45–70 % жінок репродуктивного віку. Вагітність вважається одним із вагомих факторів ризику прояву варикозної хвороби [3, 4]. В останні роки було проведено ряд фундаментальних досліджень, що дозволило виявити раніше невідомі молекулярні й клітинні механізми патогенезу ВХ. Крім того, склався надзвичайно суперечливий спектр думок про клінічну ефективність того або іншого венотонічного препарату, а так само є незначна кількість досліджень, присвячених заходам первинної профілактики варикозної хвороби і її ускладнень у вагітних, породілей, дані недостатні й не-систематизовані [5, 6]. Це диктує необхідність і визначає актуальність подальшого вивчення проблеми варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. Незважаючи на значне число наукових повідомлень щодо кожної з цих проблем, питання плацентарної дисфункції у жінок із варикозною хворобою нижніх кінцівок раніше не вивчалися, хоча їх необхідність і своєчасність не викликають сумнівів.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – знизити частоту перинатальної патології у жінок із варикозною хворобою нижніх кінцівок на основі вивчення особливостей формування і функціонального стану фетоплацентарного комплексу, основних клініко-гемостазіологічних параметрів, а також удосконалення алгоритму лікувально-діагностичних заходів на основі розробки і впровадження диференційованого підходу щодо ведення вагітності.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Вагітні були поділені на групи.

У I групу увійшли 60 вагітних із варикозною хворобою нижніх кінцівок, які отримували загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи. Дана група жінок була розділена на 2 підгрупи:

I-а група – 30 жінок з ВХ I ступеня, які отримували загальноприйнятні методи лікування.

I-б група – 30 жінок з ВХ II ступеня, які отримували загальноприйнятні методи лікування.

II групу склали 60 вагітних із варикозною хворобою нижніх кінцівок, які отримували запропоновані нами лікувально-профілактичні заходи. Дана група теж була розділена на 2 підгрупи:

II-а група – 30 жінок з ВХ I ступеня, які отримували запропонований нами комплекс лікувально-профілактичних заходів.

II-б група – 30 жінок з ВХ II ступеня, які отримували запропонований нами комплекс лікувально-профілактичних заходів.

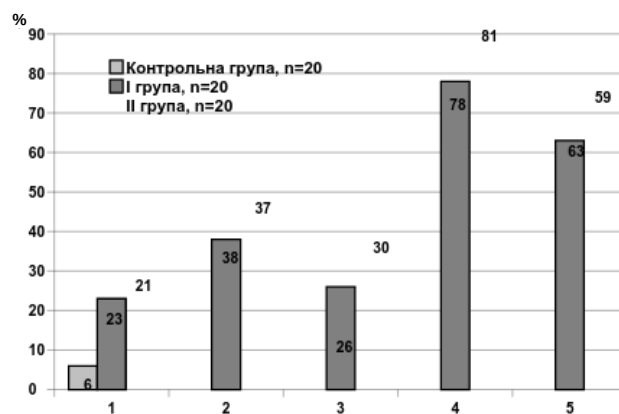
Контрольну групу становили 30 акушерсько і соматично здорових вагітних, розроджених через природні пологові шляхи.

Дослідження проводили за допомогою таких методів, як: клінічні, функціональні (ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні), ендокринологічні, гемостазіологічні, показники ендотеліальної дисфункції, морфологічні та статистичні.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.**

Результати проведених досліджень свідчать, що перебіг I половини вагітності у I та II групах характеризувався рядом ускладнень (рис. 1).

Як видно з даних рисунка 1, в контрольній групі мали місце поодинокі випадки раннього токсикозу (6,6 %). У I і II групах найчастіше зустрічалися варикозна хвороба (I



1 – ранній гестоз; 4 – варикозна хвороба I-II ступеня;  
 2 – загроза переривання; 5 – ПД.  
 3 – бактеріальний вагіноз;

Рис. 1. Перебіг I половини вагітності (%).



група – 80,0 %; II група – 80,0 %) та розвиток ПН (I група – 63,3 %; II група – 60,0 %). Загроза переривання вагітності склала, відповідно, в I групі 40,0 та II групі – 36,6. Значно рідше зустрічався бактеріальний вагіноз (I група – 26,6 %; II група 33,3 – %) та ранній токсикоз (I група – 23,3 %; II група – 20,0 %).

З огляду на високий рівень різноманітних ускладнень, який виникає в I половині вагітності, з метою оцінки функціонального стану фетоплацентарного комплексу нами вивчалися основні функціональні показники в 22 тижні гестації.

Зміни у фетоплацентарному комплексі можуть бути причиною змін у розвитку плода. До додаткових методів діагностики хронічної плацентарної недостатності відносять методи, які відображають розміри та стан плода (синдром затримки його розвитку, дистрес). Одним із таких методів є УЗД-біометрія в динаміці з визначенням розмірів плода та відповідності таких розмірів його гестаційному віку, що наведено в таблиці 1.

Як видно з даних таблиці 1, спостерігається достовірне відставання в розвитку плодів в основній та в групі порівняння відносно контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Проте в I та II групах дані відрізняються незначно, що свідчить про їх однорідність ( $p > 0,05$ ).

Відмічається також невідповідність товщини плаценти до терміну вагітності, у вигляді потовщення або витончен-

ня її при УЗД-скануванні [2, 4]. Так, при ранніх проявах інфікування, ми відмічали стовщення плаценти в 1,5–2,0 рази по відношенню до гестаційної норми, структура її гомогенна, звукопроникність значно підвищена, ділянки міжворсинчастого простору не визначаються, кількість навколоплідних вод дещо збільшена. В подальшому кількість навколоплідних вод збільшується, а товщина плаценти зменшується, що визначається в досліджуваних групах, де товщина плаценти порівняно з контрольною групою є достовірно зменшена ( $p < 0,001$ ), а кількість навколоплідних вод є збільшеною.

Результати ультразвукового сканування показали, що при дослідженні в горизонтальному положенні при ВХ швидкісні показники антеградного кровотоку були нижчими, ніж у здорових жінок [4, 6]. При цьому в ділянках великих біфуркацій часто спостерігалися турбулентції кровотоку. У антеградного кровотоку у великій підшкірній і підколінній венах у пацієток із ВХ виявилася на 18,5–20,0 % нижче, ніж у групі контролю. Аналогічний показник V у пацієток із ВХ був нижче в середньому на 16,0 % порівняно з контролем. Незважаючи на істотні індивідуальні розходження, при перекладі пацієток з горизонтального у вертикальне положення в жінок із ВХ спостерігалось досить істотне розширення просвіту вен – на 50,0–80,0 %, у той час як аналогічний показник у здорових пацієток не перевищив 40,0 %.

Таблиця 1. Біометрія плода в терміні вагітності 22 тижні (мм)

Показники	Групи		
	контроль n=30	I n=60	II n=60
БПР	58,1±4,49	46,0±4,00*	45,4±2,78*°
ОЖ	181,7±9,23	142,9±9,5*	144,3±9,02*°
ДС	41,3±2,60	31,6±2,12*	31,9±2,25*°
ЛПР	74,5±5,12	60,7±3,60*	61,8±2,79*°
ДГ	38,8±2,65	30,7±2,71*	31,8±2,28*°
ДП	39,7±2,38	32,1±2,88*	32,1±2,31*°

Примітки:

- \* –  $p < 0,05$  достовірність відносно контрольної групи.
- ° –  $p_1 > 0,05$  достовірність I та II груп між собою.

**ВИСНОВКИ.** Як показали основні моменти клінічної характеристики жінок основної і порівняльної груп, високий ризик розвитку перинатальної патології обумовлений змінами, що виникають на фоні хронічної венозної недостатності у функціональній біосистемі «мати – плацента – плід», як зі сторони ендокринної системи, так зі сторони гемодинамічних параметрів і зі сторони загортальної та протизгортальної системи крові, що необхідно враховувати при проведенні лікувально-профілактичних заходів. Розподіл пацієток на групи з дотриманням рекомендацій виявився необхідною умовою для виконання даної наукової праці.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Незважаючи на значне число наукових повідомлень щодо кожної з цих проблем, питання розвитку плацентарної дисфункції у жінок із варикозною хворобою нижніх кінцівок раніше не вивчалися, хоча їх необхідність і своєчасність не викликають сумнівів. Тому передбачається на підставі клінічних, ехографічних, доплерометричних методів дослідження визначити діагностичні критерії плацентарної дисфункції у вагітних із варикозною хворобою нижніх кінцівок. Передбачається розробити і впровадити діагностичні і лікувально-профілактичні заходи, що полягають у визначенні нових оптимізованих підходів до ведення вагітності та профілактики гестаційних ускладнень у вагітних з варикозною хворобою.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ancheva I. A. Клиническая характеристика плацентарной дисфункции с позиции тенденции современного акушерства (обзор литературы) / И. А. Ancheva // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 196–199.

2. Безнощенко Г. Б. Варикозная болезнь у беременных: особенности гестационного периода, флебогемодинамика малого таза и нижних конечностей / Г. Б. Безнощенко, Е. Н. Кравченко, Ю. Т. Цуканов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 4–8.

3. Корнієць Н. Г. Клініко-патогенетичне обґрунтування профілактики акушерських ускладнень у вагітних з варикоз-

ною хворобою / Н. Г. Корнієць, Ю. А. Кравцова // Здоровье женщины. – 2016. – № 6. – С. 82–84.

4. Решетняк О. М. Ультразвуковая диагностика при осложненных формах варикозной болезни нижних конечностей / О. М. Решетняк // Променева діагностика і променева терапія. – 2016. – № 2. – С. 33–37.

5. The effect of pregnancy on venous valve repair to the sapheno-femoral junction for varicose veins / L. M. Dijkstra, N. Y. Khin, J. C. Coroneos [et al.] // *Obstet. Med.* – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 84–89.

6. Wahbi A. M. Isolated large vulvar varicose veins in a non-pregnant woman / A. M. Wahbi // *SAGE Open Med. Case Rep.* – 2016. – Vol. 4. – P. 205–213.

### REFERENCES

1. Ancheva, I.A. (2016). Klinicheskaya kharakteristika platsentarnoy disfunktsii s pozitsii tendentsii sovremennogo akusherstva (obzor literatury) [Clinical characteristics of placental dysfunction from the perspective of the trend of modern obstetrics (literature review)]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk – Bukovyna Medical Journal*, 1, (20), 196-199 [in Russian].

2. Beznoshenko, H.B., Kravchenko, Yu.T., & Tsukanov, Yu.T. (2016). Varikoznaya bolezn u beremennykh: osobennosti gestatsionnogo perioda, flebogemodinamika malogo taza i nizhnikh konechnostey [Varicose disease in pregnant women: features of the gestational period, phlebodynamics of the pelvis and lower extremities]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa – Russian Journal of the Obstetrician-Gynecologist*, 3, (16), 4-8 [in Russian].

3. Korniets, N.H., & Kravtsova, Yu.A. (2016). Kliniko-patohenetychne obhruntuvannia profilaktyky akusherskykh

uskladnen u vahitnykh z varykoznoiu khvoroboiu [Clinical and pathogenetic substantiation of prevention of obstetric complications in pregnant women with varicose veins]. *Zdorovye zhenshchiny – Woman's Health*, 6, 82-84 [in Russian].

4. Reshetnyak, O.M. (2016). Ultrazvukovaya diagnostika pri oslozhnennykh formakh varikoznoy bolezn nyzhnykh konechnostey [Ultrasonic diagnostics for complicated forms of varicose veins of lower extremities]. *Promeneva diahnostyka i promeneva terapiia – Radiation Diagnostics and Radiotherapy*, 2, 33-37 [in Ukrainian].

5. Dijkstra, L.M., Khin, N.Y., & Coroneos, J.C. (2014). The effect of pregnancy on venous valve repair to the sapheno-femoral junction for varicose veins. *Obstet. Med.* 2, (7), 84-89.

6. Wahbi, A.M. (2016). Isolated large vulvar varicose veins in a non-pregnant woman. *SAGE Open Med. Case Rep.*, 4, 205-213.

Отримано 19.01.17

УДК 618.2:159.942]:005.32  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.1.7373

©В. Г. Сюсюка, О. В. Комарова, О. В. Пейчева, Е. Г. Аверченко

Запорізький державний медичний університет  
Пологовий будинок № 9 м. Запоріжжя

## МОТИВАЦІЙНІ АСПЕКТИ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ЖІНОК ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ. АНАЛІЗ ХАРАКТЕРИСТИК GESTAЦІЙНОЇ ДОМІНАНТИ У КОНТЕКСТІ ТРИВОЖНОСТІ

**Мета дослідження** – на підставі оцінки психоемоційного стану вагітних провести аналіз характеристик гестаційної домінанти у контексті тривожності.

**Матеріали та методи.** Обстежено 336 вагітних у II та III триместрах ((26,29±0,55) тижня). Індивідуально-психологічні особливості вагітних та їх психоемоційний стан досліджували з використанням комплексу психодіагностичних методів, таких, як: особистісний опитувальник Бехтеревського інституту, шкала Спілбергера – Ханіна, тест відносин вагітної І. В. Добрякова. Варіаційно-статистична обробка результатів здійснювалась з використанням програм аналізу «STATISTICA 6.0».

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати оцінки особистісної тривожності (ОТ) дозволили встановити, що у 330 (98,21 %) вагітних її рівень виходить за межі низьких показників. Такі результати характерні і для ситуативної тривожності (СТ), де середні та високі показники встановлені у 256 вагітних, що склало 76,19 %. Оптимальний варіант психологічного компонента гестаційної домінанти (ПКГД) встановлений лише у 41 (12,20 %) вагітної, а ейфорійний – у 3 (0,89 %). У 292 вагітних, що склало 86,91 %, не встановлено переважання балів на користь конкретного типу ПКГД (тип, який відхиляється від оптимального). Аналіз характеристик гестаційної домінанти в контексті тривожності показав, що показник балів, який характеризує оптимальний тип та оцінений з урахуванням рівня СТ, був статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчим у вагітних з високим рівнем СТ ((4,10±0,60) бала) порівняно з відповідним показником вагітних, як з середнім ((4,68±0,22) бала), так і низьким її рівнем ((4,94±0,36) бала).

**Висновки.** На підставі оцінки психологічного компонента гестаційної домінанти встановлено, що його оптимальний варіант мав місце лише у 12,20 % вагітних. У більшості вагітних (86,91 %) не встановлено переважання балів на користь конкретного типу. Аналіз характеристик гестаційної домінанти в контексті тривожності показав, що показник балів, який характеризує оптимальний тип та оцінений з урахуванням рівня СТ, був статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчим у вагітних з високим рівнем СТ порівняно з відповідним показником вагітних, як з середнім, так і низьким її рівнем.

**Ключові слова:** вагітність; психоемоційний стан; психологічний компонент гестаційної домінанти; тривожність.

## МОТИВАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕНЩИН ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ. АНАЛИЗ ХАРАКТЕРИСТИК GESTAЦИОННОЙ ДОМИНАНТЫ В КОНТЕКСТЕ ТРЕВОЖНОСТИ

**Цель исследования** – на основании оценки психоэмоционального состояния беременных провести анализ характеристик гестационной доминанты в контексте тревожности.

**Материалы и методы.** Обследовано 336 беременных во II и III триместрах ((26,29±0,55) недели). Индивидуально-психологические особенности беременных и их психоэмоциональное состояние исследовали с использованием комплекса психодиагностических методов, таких, как: личностный опросник Бехтеревского института, шкала Спилбергера – Ханина, тест отношений беременной И. В. Добрякова. Вариационно-статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программ анализа «STATISTICA 6.0».

**Результаты исследования и их обсуждение.** Результаты оценки личностной тревожности (ЛТ) позволили установить, что у 330 (98,21 %) беременных ее уровень выходит за пределы низких показателей. Такие результаты характерны и для ситуативной тревожности (СТ), где средние и высокие показатели установлены у 256 беременных, что составило 76,19 %. Оптимальный вариант психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД) установлен лишь у 41 (12,20 %) беременной, а ейфорический – у 3 (0,89 %). У 292 беременных, что составило 86,91 %, не установлено преобладания баллов в пользу конкретного типа ПКГД (отклоняющийся от оптимального). Анализ характеристик гестационной доминанты в контексте тревожности показал, что показатель баллов, характеризующий оптимальный тип и оценен с учетом уровня СТ, был статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже у беременных с высоким ее уровнем ((4,10±0,60) балла) по сравнению с соответствующим показателем беременных, как со средним ((4,68±0,22) балла), так и низким ее уровнем ((4,94±0,36) балла).

**Выводы.** Оценка психологического компонента гестационной доминанты позволила установить, что его оптимальный вариант имел место лишь у 12,20 % беременных, а у большинства беременных (86,91 %) не установлено преобладания баллов в пользу конкретного типа. Анализ характеристик гестационной доминанты в контексте тревожности показал, что показатель баллов, характеризующий оптимальный тип и оценен с учетом уровня СТ, был статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже у беременных с высоким уровнем СТ по сравнению с соответствующим показателем беременных, как со средним, так и с низким ее уровнем.

**Ключевые слова:** беременность; психоэмоциональное состояние; психологический компонент гестационной доминанты; тревожность.

## MOTIVATIONAL ASPECTS OF PSYCHOEMOTIONAL STATE OF WOMEN DURING PREGNANCY. ANALYSIS OF CHARACTERISTICS OF GESTATIONAL DOMINANT WITHIN THE FRAMEWORK OF ANXIETY

**The aim of the study** – to analyze gestational dominant within the framework of anxiety based on estimation of psychoemotional state of pregnant women.

**Materials and Methods.** 336 pregnant women were examined in II and III trimesters ( $26.29 \pm 0.55$  week). Individual and psychological features of pregnant women and their psychoemotional state were studied using the complex of psychodiagnostic methods: Personality Questionnaire of Bekhterev University, Spielberger-Hanin scale, Pregnant Woman Attitude Test of I.V. Dobryakov. Variation and statistical processing of results was performed with STATISTICA 6.0 analysis programs.

**Results and Discussion.** Results of estimation of trait anxiety (TA) permit to determine that its level of 330 (98.21 %) pregnant women exceeds the bounds of low indices. Also such results are typical for state anxiety (SA) where medium and high indices are determined in 256 pregnant women that made 76.19 %. Optimal variant of psychological component of gestational dominant (PCGD) is determined in 41 (12.20 %) pregnant women and euphoric one – in 3 (0.89 %) pregnant women. Prevalence of points in favour of certain type of PCGD (type which deviates from the optimal variant) was not determined in 292 pregnant women that made 86.91 %. Analysis of characteristics of gestational dominant within framework of anxiety showed that indicator of points (which characterizes optimal type and is estimated with consideration of SA level) was statistically proved ( $p < 0.05$ ) and lower in pregnant women with high SA level ( $4.10 \pm 0.60$  points) comparing to appropriate index of pregnant women with both medium ( $4.68 \pm 0.22$  points) and lower ( $4.94 \pm 0.36$  points) levels.

**Conclusions.** Estimation of psychological component of gestational dominant permitted to determine the fact that its optimal variant occurred only in 12.20 % of pregnant women. Prevalence of points in favour of certain type was not determined in majority of pregnant women (86.91 %). Analysis of characteristics of gestational dominant within framework of anxiety showed that index of points which characterizes optimal type and is estimated with consideration of SA level was statistically proved ( $p < 0.05$ ) and lower in pregnant women with high SA level comparing to appropriate index of pregnant women with both medium and low level of SA.

**Key words:** pregnancy; psychoemotional state; psychological component of gestational dominant; anxiety.

**ВСТУП.** Дослідження науковців протягом десятиліть дозволили істотно переосмислити класичне уявлення про системну організацію процесів жіночої репродукції та значною мірою її доповнити. Гестаційна домінанта не тільки викликає фізіологічну перебудову в організмі матері, але і впливає на її емоційний стан. Серед усіх теоретичних та експериментальних досліджень особливе місце належить домінанті, яка пов'язана з репродукцією, що в науковий обіг увійшло терміном «статева домінанта». Принцип її існування полягає у тому, що домінанта припиняє своє існування після реалізації біологічної потреби або після того, як в силу тих чи інших причин припиняється підтримуючий її вплив аферентних нервових або гуморальних сигналів. Домінанта зникає в тих випадках, коли вона витісняється новою домінантою [1]. Психологічний компонент гестаційної домінанти (ПКГД) готує фізіологію майбутньої матері до зачаття. Він викидає ще до запліднення і характеризується так званими домінуючими ідеями зачаття та вагітності, відображаючи гостре бажання жінки мати дитину [2]. На підставі вивчення анамнестичних даних, клініко-психологічних спостережень за вагітними і бесід з ними І. В. Добряковим було виділено п'ять типів ПКГД: оптимальний, гіпестогнозичний, ейфорійний, тривожний та депресивний [3, 4]. Однак саме оптимальний тип ПКГД сприяє виношуванню здорового плода, згодом народженню здорової дитини. Крім того, оптимальний тип налаштовує жінку на прийняття дитини незалежно від стану її здоров'я, що важливо для формування діади «мати – дитя» та позитивного психологічного клімату в сім'ї [5]. Типи ПКГД можуть змінюватися протягом вагітності залежно від терміну гестації, соматичного стану жінки, ситуації в сім'ї, відносин, що складаються з лікарем, тощо [6]. Втім, слід зазначити, що тест відносин вагітної є допоміжною методикою, яка дозволяє отримати приблизне уявлення про варіант ПКГД, її використання не дозволяє виявити конкретні проблеми сім'ї, котрі пов'язані з вагітністю та пологами, а лише орієнтує психотерапевтів, психологів, членів сім'ї, у сфері сімейних відносин слід шукати причини дисгармонії [3, 7]. Сучасні дослідження мають розбіжності щодо переважання того чи іншого несприятливого типу ПКГД, що, звісно, залежить від контингенту вагітних,

які брали участь у дослідженні, наявності ускладнень вагітності, способу розродження тощо.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – на підставі оцінки психо-емоційного стану вагітних провести аналіз характеристик гестаційної домінанти у контексті тривожності.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Обстежено 336 вагітних у II та III триместрах ( $(26,29 \pm 0,55)$  тижня). Середній вік жінок у групі дослідження склав ( $27,48 \pm 0,46$ ) року та знаходився в межах 17–40 років.

Індивідуально-психологічні особливості вагітних та їх психоемоційний стан досліджували з використанням комплексу психодіагностичних методів. Тестування проводилось як на паперових носіях, так і з використанням діагностичного комплексу «ReoCom» Stress у режимі «Класичний тест», який розроблений у лабораторії діагностичних систем Національного аерокосмічного університету «ХАИ-МЕДИКА» (м. Харків). Для встановлення типу ставлення до хвороби та інших, пов'язаних з нею особистісних відносин у вагітних з хронічними соматичними захворюваннями використовували Особистісний опитувальник Бехтеревського інституту (ООБІ) [8]. Вагітні з дисгармонічним типом ставлення до соматичної хвороби в дослідження не включались. Для оцінки ситуативної (СТ) та особистісної тривожності (ОТ) використовувалась шкала Ч. Д. Спілбергера, яка адаптована Ю. Л. Ханіним [9]. З метою визначення типу переживання вагітності у майбутньої матері застосовано тест відносин вагітної І. В. Добрякова. Питання тесту відображають ставлення вагітної жінки до себе вагітної, до системи «мати – дитя», яка формується, до того, як до неї ставляться оточуючі, та визначають ПКГД [3, 4, 9]. Також проведена оцінка підтипів ПКГД [10]. З кожною вагітною було проведено бесіду про доцільність додаткових методів дослідження та отримана згода на їх проведення. Дослідження відповідає сучасним вимогам морально-етичних норм щодо правил ICH/GCP, Гельсінській декларації (1964), Конференції Ради Європи про права людини і біомедицини, а також положенням законодавчих актів України.

Обраний напрямок дослідження тісно пов'язаний з планом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету та є фрагментом докторської дисертації.

Варіаційно-статистична обробка результатів здійснювалась з використанням ліцензованих стандартних пакетів прикладних програм багатомірного статистичного аналізу «STATISTICA 6.0» (ліцензійний номер AXHR712D833214FAN5).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.**

На сьогодні одним із надійних та інформативних способів оцінки рівня тривожності, з урахуванням її рівня як стану – СТ, так і властивість особистості, що свідчить про стійку характеристику людини – ОТ. Середній показник рівня ОТ склав  $(42,70 \pm 0,79)$  бала, а СТ –  $(35,44 \pm 0,85)$  бала. Результати оцінки ОТ, які свідчать про тривожність як рису особистості, дозволили встановити, що у 330 (98,21 %) вагітних її рівень виходить за межі низьких показників (рис. 1). Такі результати характерні і для СТ, але середні та високі показники були дещо нижчі та встановлені у 256 вагітних, що склало 76,19 %.

Серед жінок, які пройшли тестування, переважали особи з середнім рівнем ОТ (61,90 %). Як зазначалося раніше, у досить незначного відсотка вагітних (1,79 %)

мав місце низький рівень ОТ, а високі показники ОТ встановлені у 36,31 % вагітних. Оцінювання СТ дозволило встановити, що у 23,81 % вагітних її рівень був низьким. Як і у випадку результатів дослідження ОТ, серед вагітних переважали особи з середнім рівнем СТ (63,99 %). Високі значення при оцінці СТ встановлені у 12,20 % вагітних.

Афективно-мотиваційна трансформація жінки, яка перебуває у стані вагітності, розглядається у рамках дослідження гестаційної домінанти – системи вольових та інстинктивних патернів поведінки та світосприйняття. Аналізуючи бальну оцінку тесту відносин вагітної, середні показники якої представлені у таблиці 1, встановлено переважання відповідей, характерних для оптимального та ейфорійного типів. Проте подальший аналіз дозволив встановити (рис. 2), що оптимальний варіант ПКГД встановлений лише у 41 (12,20 %) вагітної, а ейфорійний – у 3 (0,89 %). У 292 вагітних, що склало 86,91 %, не встановлено переважання балів на користь конкретного типу ПКГД (тип, який відхиляється від оптимального).

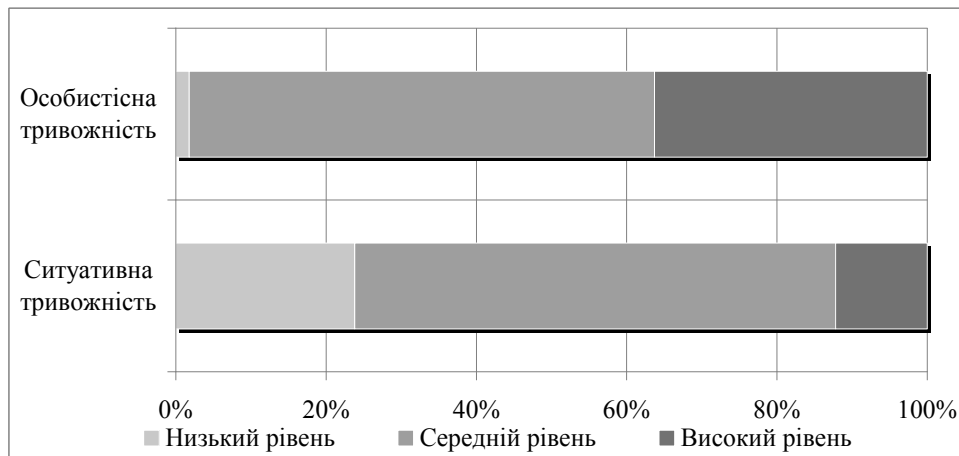


Рис. 1. Рівень тривожності у вагітних групи дослідження за результатами шкали Спілбергера – Ханіна (%).

Таблиця 1. Середні показники за тестом відносин вагітної

Показники бальної відповіді	Бали
Оптимальний тип	$4,67 \pm 0,18$
Гіпогестогнозичний тип	$0,85 \pm 0,12$
Ейфорійний тип	$2,76 \pm 0,18$
Тривожний тип	$0,63 \pm 0,09$
Депресивний тип	$0,07 \pm 0,03$

Враховуючи такі результати, слід проаналізувати, які з обраних тверджень переважають та були найбільш значимі для жінки. Лідуючі позиції за оцінкою підтипів ПКГД мали оптимально-ейфорійний та ейфорійно-оптимальний типи, які встановлені у 23,97 % та 17,12 % вагітних відповідно. Інші підтипи зустрічались з доволі низькою частотою. Так, оптимально-гіпогестогнозичний тип мав місце у 2,40 % вагітних, оптимально-тривожний – у 2,06 %, а ейфорійно-тривожний – тільки у 1,03 % вагітних. Слід зазначити, що зв'язку особливостей психоемоційного стану з терміном гестації та віком вагітних встановлено не було.

Аналіз характеристик гестаційної домінанти в контексті тривожності показав деяку залежність її показників. Серед-

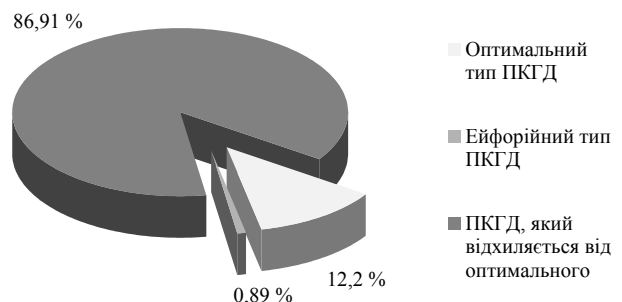


Рис. 2. Структура ПКГД серед вагітних груп дослідження (%).

ній показник балів, який характеризує оптимальний тип серед вагітних з високим рівнем ОТ ((4,34±0,31) бала), був статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчим, ніж відповідний показник серед вагітних з середнім її рівнем ((4,88±0,22) бала). Слід зазначити, що серед вагітних з низьким рівнем ОТ відповідає, які характеризують тривожний та депресивний типи ПКГД, не було. Показник, який характеризує оптимальний тип та оцінений з урахуванням рівня СТ, був статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчим у вагітних з високим рівнем СТ ((4,10±0,60) бала) порівняно з відповідним показником вагітних, як з середнім ((4,68±0,22) бала), так і низьким її рівнем ((4,94±0,36) бала). Крім того, у вагітних з високим рівнем СТ встановлений статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) вищий рівень показника відповідей тривожного типу порівняно з вагітними з низьким її рівнем ((0,93±0,35) та (0,45±0,17) бала відповідно).

Такі результати свідчать про вплив тривожності на формування ПКГД, адже відомо, що будь-які негативні впливи середовища можуть негативно впливати на організм жінки, яка формує материнську доміную, що призводить до виникнення конкуруючої «стресової» субдомінанти [3, 11]. Така доміную буде значною мірою порушувати нормальний перебіг основної – гестаційної, що, в кінцевому результаті, не може не позначитися на фізичній та нервово-психічній сфері майбутньої дитини, на ступені стійкості її адаптаційних процесів до моменту народження [11].

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия / под ред. Н. Н. Боголепова, В. Ф. Фокина. – М. : Научный мир, 2004. – 728 с.
2. Добряков И. В. Как родит счастливого ребенка? / И. В. Добряков, М. М. Маляровская. – 3-е изд. – СПб. : Речь, 2008. – 160 с.
3. Добряков И. В. Перинатальная психология / И. В. Добряков. – СПб. : Питер, 2009. – 234 с.
4. Добряков И. В. Перинатальная психология / И. В. Добряков. – 2-е изд. – СПб. : Питер, 2015. – 352 с.
5. Шукина Е. Г. Сравнение особенностей психологического компонента гестационной доминанты у беременных и матерей / Е. Г. Шукина // Психология эффективного родительства : материалы Междунар. науч.-практ. конф. – Курск : КГМУ, 2011. – С. 586–592.
6. Добряков И. В. Семейные факторы, влияющие на формирование различных типов психологического компонента гестационной доминанты / И. В. Добряков // Российский психиатрический журнал. – 2011. – № 2. – С. 35–40.
7. Добряков В. И. Ретроспективное определение особенностей психологического компонента гестационной

### REFERENCES

1. Bogolepova, N.N., & Fokina, V.F. (Eds.) (2004). *Funktsional'naya mezhpolusharnaya asimetriya. Khrestomatia [Functional interhemispheric asymmetry]*. Moscow: Nauchnyi mir [in Russian].
2. Dobriakov, I.V. & Maliarovskaya, M.M. (2008). *Kak rodit shchastlivogo rebenka? [How to give birth to a happy child?]*. St. Petersburg: Rech [in Russian].

**ВИСНОВКИ.** 1. Перебіг вагітності характеризується високим відсотком жінок із середньо-високими показниками як особистісної (98,21 %), так і ситуативної (76,19 %) тривожності, які не залежать від терміну вагітності та віку.

2. Оцінка психологічного компонента гестаційної доміную дозволила встановити, що його оптимальний варіант мав місце лише у 12,20 % вагітних, ейфорійний – у 0,89 %, а у більшості вагітних (86,91 %) не встановлено переважання балів на користь конкретного типу.

3. Аналіз характеристик гестаційної доміную в контексті тривожності показав, що показник балів, який характеризує оптимальний тип та оцінений з урахуванням рівня СТ, був статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчим у вагітних з високим рівнем СТ порівняно з відповідним показником вагітних, як з середнім, так і низьким її рівнем.

4. Незважаючи на наявність того чи іншого типу або підтипу, які визначені по переважанню обраних тверджень, додаткове виділення проблемних підсистем у жінки, а також оцінка рівня тривожності у поєднанні з психологічним інтерв'ю дозволяють зробити якісний аналіз та виявити ті відносини, які потребують корекції.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Результати проведеного дослідження свідчать про доцільність оцінки впливу психоемоційного стану, а саме характеристик гестаційної доміную у контексті тривожності, на частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

домінанты / В. И. Добряков // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2014. – № 2. – С. 71–75.

8. Менделевич В. Д. Клиническая и медицинская психология : учеб. пособ. / В. Д. Менделевич. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 432 с.

9. Астахов В. М. Психодиагностика в репродуктивной медицине / В. М. Астахов, О. В. Бацылева, И. В. Пузь. – Винница : ООО «Нилан-ЛТД», 2016. – 380 с.

10. Рабовалюк Л. Н. Выделение подтипов ПКГД на основе теста отношений беременной И. В. Добрякова / Л. Н. Рабовалюк // Социальные науки и общественное здоровье: теоретические подходы, эмпирические исследования, практические решения : материалы II Междунар. науч.-практ. конф., 20–21 апреля 2012 года. – Пенза – Москва – Витебск : Научно-издательский центр «Социосфера», 2012. – С. 124–136.

11. Батуев А. С. Психофизиологические основы доминанты материнства / А. С. Батуев // Перинатальная психология и медицина. Сборник материалов конференции по перинатальной психологии (Санкт-Петербург, 3–5 октября 2003 г.). – СПб., 2003. – 145 с.

3. Dobriakov, I.V. (2009). *Perinatalnaya psikhologiya [Perinatal psychology]*. St. Petersburg: Piter [in Russian].

4. Dobriakov, I.V. (2015). *Perinatalnaya psikhologiya [Perinatal psychology]*. St. Petersburg: Piter [in Russian].

5. Shchukina, E.G. (2011). *Sravnienie osobennostey psikhologicheskogo komponenta gestatsyonnoy dominanty*

*u beremennykh i materey [Comparison of the psychological component of the gestational dominant in pregnant women and mothers]. Psikhologiya effektivnogo roditelstva: Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii – Materials of International Scientific and Practical Conference. Kursk: KGMU [in Russian].*

6. Dobriakov, I.V. (2011). Semeinye faktory, vliyayushchie na formirovaniye razlichnykh tipov psikhologicheskogo komponenta gestatsyonnoy dominanty [*Family factors affecting the formation of various types of psychological component of the gestational dominant*]. *Rossiyskiy psikhiatricheskyy zhurnal – Russian Journal of Psychiatry*, 2, 35-40 [in Russian].

7. Dobriakov, V.I. (2014). Retrospektivnoye opredeleniye osobennostey psikhologicheskogo komponenta gestatsyonnoy dominanty [*Retrospective identification of features of the psychological component of the gestational dominant*]. *Voprosy psikhicheskogo zdorovya detey i podrostkov – Mental Health of Children and Adolescent*, 2, 71-75 [in Russian].

8. Mendelevich, V.D. (2008). *Klinicheskaya i meditsinskaya psikhologiya [Clinical and medical psychology]*. Moscow: MEDpress-inform [in Russian].

9. Astakhov, V.M., Batsyleva, O.V. & Puz, I.V. (2016). *Psikhodiagnostika v reproduktivnoy meditsyne [Psychodiagnostics in reproductive medicine]*. Vinnitsa: OOO «Nilan-LTD» [in Russian].

10. Rabovaliuk, L.N. (2012). *Vydeleniye podtipov PKGD na osnove testa otnosheniy beremennoy I.V. Dobriakova [Identification of PKHD subtypes on the basis of the pregnancy test I. V. Dobryakova]* *Sotsialnye nauki i obshchestvennoye zdorovie: teoreticheskie podkhody, empiricheskie issledovaniya, prakticheskie resheniya: materialy II mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii – Social sciences and public health: theoretical approaches, empirical studies, practical solutions: materials of the II International Scientific and Practical Conference*. (pp.124-136). Penza – Moscow – Vitebsk: «Sotsiosfera» [in Russian].

11. Batuev A.S. (2003). *Psikhofiziologicheskie osnovy dominanty materinstva [Psychophysiological foundations of the maternal dominant]*. *Perinatalnaya psikhologiya i meditsyna. Sbornik materialov konferentsii po perinatalnoy psikhologii – Perinatal Psychology and Medicine. Proceedings of the conference on perinatal psychology*. (pp.145). St. Petersburg [in Russian].

Отримано 17.01.17

©Т. В. Федішин, В. А. Маляр

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

## ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИЧНО-ТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАХОДІВ ПРИ СПОНТАННОМУ І ЗВИКЛОМУ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТЕЙ В АНАМНЕЗІ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ ДИСБІОЗОМ ПІХВИ

**Мета дослідження** – удосконалення лікувально-профілактичних заходів з метою зниження ранніх втрат вагітності на тлі дисбіозу піхви.

**Матеріали та методи.** З метою оцінки ефективності селективного симбіотика (*Lactobacterium Breve BROZ*), мікроінвазивної форми прогестерону, фолієвої кислоти, актовегіну і комбінованого препарату, складниками якого є омега-3 поліненасичені жирні кислоти, вітаміни А і D<sub>2</sub> та калію йодид, вагітні жінки були розподілені на дві репрезентативні групи: I група – 50 жінок, які склали основну групу; II група – 50 осіб, які отримували базисну терапію.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Використання селективного симбіотика в поєднанні з мікроінвазивною формою прогестерону, актовегіном, фолієвою кислотою в комплексі з комбінованим препаратом, до складу якого входять омега-3 поліненасичені жирні кислоти, вітаміни А і D<sub>2</sub> та калію йодид природного сполучення, дозволяє навіть після першого курсу терапії відновити мікробіоценоз піхви до нормоценозу у вагітних у I групі в 68,0 % проти 58,0 % – у другій та знизити загрозу переривання вагітності у 2,6 раза, септичні ускладнення в пuerперії – у 2,9 раза, інфекційні ускладнення в неонатальному періоді – в 2,5 раза та ранню неонатальну смертність – у 2,2 раза.

**Висновок.** Запропонована терапія сприяє більш швидкій нормалізації біоценозу секрету піхви та позитивно впливає на наслідки гестаційного процесу, що підтверджено клінічним ефектом.

**Ключові слова:** вагітність; дисбіоз; терапія.

### ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ СПОНТАННОМ И ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТЕЙ В АНАМНЕЗЕ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ДИСБИОЗОМ ВЛАГАЛИЩА

**Цель исследования** – усовершенствование лечебно-профилактических мероприятий с целью снижения ранних потерь беременности на фоне дисбиоза влагалища.

**Материалы и методы.** С целью оценки эффективности селективного симбиотика (*Lactobacterium Breve BROZ*), микроинвазивной формы прогестерона, фолиевой кислоты, актовегина и комбинированного препарата, составляющими которого являются омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, витамины А и D<sub>2</sub> и йодид калия, беременные женщины были распределены на две репрезентативные группы: I группа – 50 женщин, которые составили основную группу; II группа – 50 человек, получавших базисную терапию.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Использование селективного симбиотика в сочетании с микроинвазивной формой прогестерона, актовегином, фолиевой кислотой в комплексе с комбинированным препаратом, в состав которого входят омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, витамины А и D<sub>2</sub> и йодид калия естественного сочетания, позволяет даже после первого курса терапии восстановить микробиоценоз влагалища до нормоценоза у беременных в первой группе в 68,0 % против 58,0 % – во второй и снизить угрозу прерывания беременности в 2,6 раза, септические осложнения в пuerперии – в 2,9 раза, инфекционные осложнения в неонатальном периоде – в 2,5 раза и раннюю неонатальную смертность – в 2,2 раза.

**Вывод.** Предложенная терапия способствует более быстрой нормализации биоценоза секрета влагалища и положительно влияет на последствия гестационного процесса, что подтверждается клиническим эффектом.

**Ключевые слова:** беременность; дисбиоз; терапия.

### OPTIMIZATION OF DIAGNOSTIC-THERAPEUTIC ACTIVITIES IN SPONTANEOUS AND HABITATE PREGNANCY OF PREGNANCIES IN THE ANAMNESIS OF ASSOCIATED WITH THE DYSBIOSIS VAGINA

**The aim of the study** – to improve preventive measures to reduce early pregnancy losses against the background of vagina dysbiosis.

**Materials and Methods.** Assessing the effectiveness of selective symbiotic (*Lactobacterium Breve BROZ*) microinvasive form of progesterone, folate, and actovegin combined drug, which is a component of omega-3 polyunsaturated fatty acids, vitamins A and D<sub>2</sub> tracks iodide and pregnant women were divided in two representative groups: a group of 50 women who made up the main group and 50 people on the background of standard treatment (second group).

**Results and Discussion.** Using selective symbiotic combined with microinvasive form of progesterone, Aktovegin, folic acid in combination with a combination drug consisting of: omega-3 polyunsaturated fatty acids, vitamins A and D<sub>2</sub> and tracks iodide natural combination allows even after the first course of therapy to recover microbiocenosis of vagina to normocenosis in pregnant women in the first group in 68.0 % versus 58.0 % – in the second one and to reduce the threat of miscarriage is 2.6 times, septic complications, in puerperium – in 2.9 times, infectious complications in the neonatal period – in 2.5 times and early neonatal mortality rate – in 2.2 times.

**Conclusion.** The proposed therapy promotes more rapid normalization of biocenosis of vaginal secretions and positive impact on the effects of gestational process of clinical effect.

**Key words:** pregnancy; dysbiosis; therapy.



**ВСТУП.** Сьогодні питання збереження репродуктивно-го здоров'я, профілактики репродуктивних втрат виходить далеко за межі медичної галузі.

В останні роки відзначається неухильне зростання частоти як спонтанних, так і звиклих абортів [1, 7, 9]. При цьому досить часто ранні репродуктивні втрати тісно пов'язані з дисбіозом піхви [4, 6].

Незважаючи на численні й багатопланові дослідження, дотепер відсутній єдиний методологічний підхід до питань профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок із «синдромом ранніх втрат вагітностей», асоційованих із дисбіозом піхви [4, 6, 8].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – удосконалення лікувально-профілактичних заходів для зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з ранніми репродуктивними втратами в анамнезі, асоційованими з дисбіозом піхви.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Для перевірки ефективності лікувально-профілактичних заходів у вагітних із «синдромом ранніх втрат вагітностей» на тлі дисбіотичних порушень піхви виділено дві групи: I група – 50 вагітних, у яких лікувально-профілактичні заходи проводилися згідно з розробленою методикою; II група – 50 осіб, які отримували базисну терапію згідно з чинним протоколом МОЗ України [2, 5].

Для встановлення діагнозу, формування груп та оцінки контролю ефективності лікувально-профілактичних заходів з жінками проводили: опитування (збір сімейного, гінекологічного, акушерського, соматичного анамнезу), у ході загальноклінічного обстеження оцінювали стан мікробіоценозу піхви, спонтанну активність матки, гестаційну трансформацію ендометріальних сегментів спіральних артерій, стан розвитку ембріона та наслідки гестаційного процесу і розродження.

Статистичну обробку отриманого в ході дослідження цифрового матеріалу проводили параметричними методами з використанням комп'ютерних статистичних програм [3].

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.**

Групи обстежуваних вагітних жінок були репрезентативні за віком, соціальним статусом, місцем проживання, гінекологічною, акушерською і соматичною патологією.

Оскільки у наше завдання входили як нормалізація мікробіоценозу статевих шляхів, так і попередження мимовільного викидня та покращення акушерських і перинатальних наслідків, терапія, як правило, починалася із відновлення біоценозу піхви, попередження хромосомних аберацій у клітинах хоріона (призначення фолієвої кислоти).

Як показали наші дослідження, вже після першого курсу проведеної терапії спостерігалось більш швидке відновлення мікробіоценозу піхви в I групі, ніж у II групі – групі порівняння. Так, у 39 осіб (68,0 %) стан піхвового вмісту оцінювався як нормоценоз, тоді як у вагітних II групи нормоценоз піхвового вмісту був лише у 29 (58,0 %), незважаючи на проведену традиційну терапію [1, 2, 5]. Проміжний тип біоценозу вмісту піхви виявлений у 30,0 % і 28,0 % відповідно. Неспецифічний бактеріальний вагіноз виявився у 2 пацієнток (4,0 %) першої групи та у 14 (16,0 %) другої, що у 4 рази вище. Після другого курсу через 30 днів у I групі бактеріальний вагіноз не відмічено, а в другій групі на тлі традиційної терапії бактеріальний вагіноз був у 5 осіб (10,0 %).

Дані опитування пацієнток показали, що у переважній більшості вагітних після другого курсу спостерігалось повне одужання. Амінотест був негативний у всіх випадках після проведених двох курсів терапії. За рівнем рН траплявся незначний алкалоз (рН 5,0–5,5) в обох групах вагітних.

Проте зсув у лужний бік піхвового секрету в групі порівняння траплявся у 2,5 рази частіше, ніж в основній. При визначенні рН секрету піхви на тлі проведеного лікування в жодному випадку не спостерігалось підвищення рН>5,5, тоді як у групі порівняння (II група) зсув рН у лужний бік спостерігався в 3,5 рази частіше. У всіх вагітних контрольної групи даний показник був у межах норми.

Загалом у вагітних I групи після проведеної терапії спостерігалися зміни як кількісного, так видового складу, зокрема, у вагітних I групи після закінчення курсу терапії було ідентифіковано 14 видів мікроорганізмів, тоді як у групі порівняння (II група) – 22 види (табл. 1).

Як видно з даних таблиці 1, використання запропонованої нами методики у вагітних із ранніми репродуктивними втратами в анамнезі й порушеннями біоценозу статевих шляхів є в цілому більш ефективним, ніж традиційна терапія [2, 5]. Так, уже під кінець першого курсу терапії у вагітних жінок I групи контамінація піхви представниками індигенними мікроорганізмами була суттєво вищою: лактобацили та біфідобактерії висівали в 1,8 і 2,5 разів частіше, ніж у вагітних групи порівняння. Збільшення кількості нормальної мікрофлори на тлі запропонованої терапії свідчить про сприяння захисту даного біотипу мікрофлори від заселення умовно-патогенною мікрофлорою статевих шляхів у групах вагітних із репродуктивними втратами в анамнезі, асоційованими з дисбіозом піхви.

Насамперед, зменшилась частота кокової флори, зокрема: стафілококи – у 3,8 рази, стрептококи – у 2,3 рази, анаеробні коки – у 2,0 рази порівняно з відповідними показниками II групи.

У всіх випадках у вагітних I групи на тлі запропонованої терапії неускладнений перебіг вагітності в I триместрі спостерігався у 86,0 %, тоді як при традиційній терапії даний показник становив 68,0 %, що на 18,0 % нижче.

У всіх вагітних на тлі запропонованої терапії відсутніми були ознаки загрози викидня, що підтверджено клінічно і ультразвуковим дослідженням.

Слід відзначити, що запропоновані лікувально-профілактичні заходи сприяли 100 % гестаційній трансформації ендометріальних сегментів спіральних артерій під кінець 12–13 тижня вагітності, що позитивно вплинуло на розвиток ембріона, про що свідчить величина копчиково-тім'яного розміру (КТР) в порівнянні з аналогічною величиною на тлі базисної терапії (рис. 1).

Базальна частота серцевих скорочень в ембріона в середньому дорівнювала (138,7±5,3) уд./хв.

У всіх випадках, які завершилися викиднем, морфологічні дослідження біопатів плацентарного ложа матки вказували на розлади гестаційної трансформації ендометріальних сегментів спіральних артерій матки.

При аналізі наслідків розродження встановлено, що розроблені і впроваджені лікувально-профілактичні заходи забезпечують зниження частоти невиношування у 2,6 рази, септичні ускладнення пuerперію – в 2,9 рази, інфекційні ускладнення в неонатальному періоді – в 2,5 рази та ранню неонатальну смертність – в 2,2 рази.

Таблиця 1. Видовий склад мікрофлори статевих шляхів на тлі терапії в порівняльному аспекті

Вид мікрофлори	Групи вагітних					
	I група (n=50)		II група (n=50)		Контрольна група	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Lactobacillus sp.	50	100,0 <sup>xo</sup>	28	56,0 <sup>x</sup>	50	100,0
Bifidobacterium sp.	32	64,0 <sup>xo</sup>	13	26,0 <sup>x</sup>	34	68,0
Peptococcus niger	2	4,0 <sup>xo</sup>	8	16,0 <sup>x</sup>	1	2,0
Peptostreptococcus sp.	3	6,0 <sup>xo</sup>	123	24,0 <sup>x</sup>	2	4,0
Fusobacterium sp.	–	–	7	14,0	–	–
Bacteroides sp.	–	–	6	12,0	–	–
Staphylococcus sp.	5	10,0 <sup>xo</sup>	19	38,0 <sup>x</sup>	4	8,0
S. epidermidis	3	6,0 <sup>xo</sup>	7	14,0 <sup>x</sup>	2	4,0
S. aureus	–	–	4	8,0	–	–
S. haemolyticus	–	–	5	10,0	–	–
S. saprophyticus	3	6,0 <sup>o</sup>	6	12,0 <sup>o</sup>	–	–
S. hominis	1	2,0 <sup>o</sup>	4	8,0 <sup>o</sup>	–	–
Streptococcus sp.	3	9,0 <sup>o</sup>	9	18,0 <sup>o</sup>	–	–
S. viridans	–	–	3	6,0	–	–
E. faecalis	1	2,0 <sup>o</sup>	6	12,0	–	–
Enterobacterium	2	4,0 <sup>o</sup>	12	24,0	–	–
E. coli	1	2,0 <sup>o</sup>	9	18,0	–	–
K. pneumoniae	–	–	2	4,0	–	–
Candida sp.	9	18,0 <sup>xo</sup>	15	30,0 <sup>x</sup>	4	8,0
Mycoplasma hominis	1	2,0 <sup>o</sup>	3	6,0	–	–
Ureoplasma urealyticum	2	4,0 <sup>o</sup>	7	14,0	–	–
Chlamidia trachomatis	–	–	4	8,0	–	–

Примітки:

1. <sup>x</sup>p<0,05 відносно групи контролю.
2. <sup>o</sup>p<0,05 відносно I групи в порівнянні з другою.

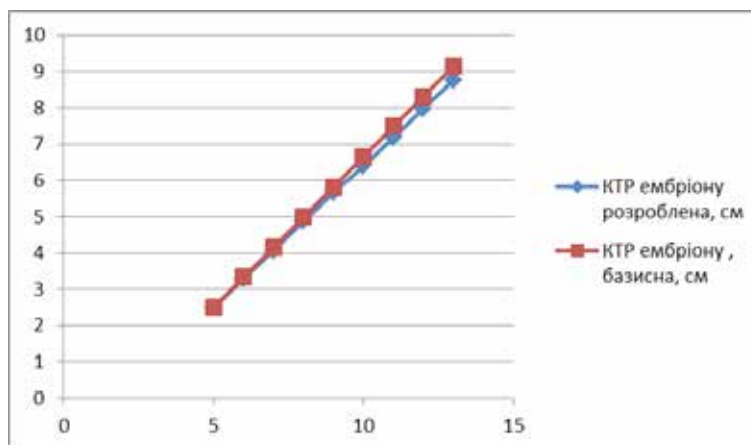


Рис. 1. Динаміка росту ембріона на тлі розробленої і базисної терапії (по осі абсцис – термін гестації, тиж.; по осі ординат – КТР ембріона, см).

**ВИСНОВОК.** Таким чином, результати проведених досліджень підтвердили високу ефективність розроблених і впроваджених лікувально-профілактичних заходів. Установлено, що запропонована терапія сприяє більш швидкій нормалізації біоценозу секрету піхви та позитивно впливає на наслідки гестаційного процесу, що підтверджено клінічним ефектом.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Подальші дослідження будуть зосереджені на вивченні особливостей перебігу гестаційного процесу у вагітних з формування стратегії прегравідарної підготовки у пацієнок із «синдромом ранніх втрат вагітностей».

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алябьева Е. А. Особенности течения и исходов беременности у женщин с аутоиммунными нарушениями и наследственными факторами риска тромбоза при привычном невынашивании : дисс. ... канд. мед. наук / Е. А. Алябьева. – СПб., 2008. – 124 с.
2. Некоторые аспекты определения эффективности терапии дисбиоза в клинических условиях / Р. Р. Бодретдинова, А. Р. Мавзютов, Л. А. Шейда, Ф. А. Каюмов // Практическая медицина. – 2009. – № 3. – С. 31–34.
3. Клінічні протоколи з акушерсько-гінекологічної допомоги. – К. : Медінформ, 2011. – 320 с.
4. Лопач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXC / С. Н. Лопач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабиц. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
5. Перинатальні інфекції : наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 906. – 11 с.
6. Сігедій Л. І. Імунологічне забезпечення фізіологічного перебігу вагітності і імунопатологічні аспекти репродуктивних втрат (огляд літератури) / Л. І. Сігедій // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – № 1 (17). – С. 123–128.
7. Diejomach M. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire / M. Diejomach // Med. Princ. Pract. – 2015. – Vol. 24. – P. 38–55.
8. Lachmi-Epstein A. Mazor M. Heretuah. – 2012. – Vol. 151. – P. 633–637.
9. Pridjian G. Missed abortion / G. Pridjian, A. Moawod // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 31. – P. 161–261.

## REFERENCES

1. Alyabeva, E.A. (2008). Osobennosti techeniya i iskhodov beremennosti u zhenshchin s avtoimmunymi narusheniyami i nasledstvennymi faktorami riska tromboza pri privychnom nevnashyvaniy [Features of the course and the outcome of pregnancy in women with autoimmune disorders and hereditary risk factors for thrombosis with habitual miscarriage]. *Candidate's thesis*. St. Petersburg [in Russian].
2. Bodretdinova, R.R., Mavzyutov, A.R., Sheida, L.A., & Kayumov, F.A. (2009). Nekotorye aspekty opredeleniya effektivnosti terapii disbioza v klinicheskikh usloviyakh [Some aspects of determining the effectiveness of dysbiosis therapy in clinical settings]. *Praktichnaya meditsyna – Practical Medicine*, 3, 31–34 [in Russian].
3. *Klinichni protokoly z akushersko-hinekologichnoi dopomohy* [Clinical protocols for obstetric care]. Kyiv: Medinform [in Ukrainian].
4. Lopach, S.N., Chubenko, A.V., & Babych, P.N. (2000). *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniyem EXC* [Statistical methods in medical and biological research using EXC]. Kyiv: Moryon [in Ukrainian].
5. Perinatalnye infektsii: nakaz MOZ Ukrainy vid 27.12.2006 № 906 [Perinatal infection: MOH of Ukraine from 27.12.2006. Number 906]. pp. 11 [in Ukrainian].
6. Sihediy, L.I. (2016). Imunolohichne zabezpechennia fiziologichnoho perebihu vahitnosti i imunopatolohichni aspekty reproduktyvnykh vtrat (ohliad literatury) [Immunological providing of physiological pregnancy and immunopathological aspects of reproductive losses (literature review)]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii – Current Issues of Obstetrics and Gynecology*, 1 (17), 123–128 [in Ukrainian].
7. Diejomach, M. (2015). Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire. *Med. Princ. Pract.*, 24, 38–55.
8. Lachmi-Epstein, A., & Mazor, M. (2012). *Heretuah*, 151, 633–637.
9. Pridjian, G., & Moawod, A. (2009). Missed abortion. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 31, 161–261.

Отримано 13.01.17

©О. А. Франчук, М. О. Франчук, І. М. Маланчин

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

## **СУЧАСНІ АСПЕКТИ БАГАТОПЛІДНОЇ ВАГІТНОСТІ (огляд літератури)**

Дані літератури свідчать про те, що за останні роки в усьому світі зросла кількість багатоплідної вагітності, що зумовило впровадження в практику охорони здоров'я допоміжних репродуктивних технологій. Багатоплідна вагітність супроводжується значною кількістю ускладнень, таких, як невиношування, передчасні пологи, анемії, гестози, народження дітей з малою масою тіла, неврологічними ускладненнями і антенатальною загибеллю плодів. Перинатальна смертність при багатоплідді більш ніж у 6 разів перевищує таку при одноплідній вагітності. Причиною перинатальних втрат є глибока недоношеність і низькі показники маси та довжини тіла при народженні. Наступною причиною перинатальної захворюваності і смертності при багатоплідді є плацентарна недостатність і затримка внутрішньоутробного розвитку плодів. Особливе значення має також тип плацентазії. Приблизно 80 % плацент при багатоплідній вагітності дихоріальні, а 20 % – монохоріальні. При монохоріальній плаценті існують судинні анастомози між плацентарними системами кровообігу двох плодів, що може бути основою серйозних ускладнень багатоплідної вагітності як синдром фето-фетальної трансфузії, а також зворотної артеріальної перфузії. При цьому плід-донор маленький із затримкою розвитку, а плід-реципієнт великий з вадами розвитку і часто настає антенатальна загибель одного з плодів.

Пацієнтки з багатоплідною вагітністю складають групу високого ризику щодо розвитку материнських і перинатальних ускладнень. До цього часу не існує єдиних алгоритмів, як правильно спостерігати, лікувати, розроджувати жінок з різними варіантами багатоплідної вагітності. Для оцінок стану внутрішньоутробного плода проводять ультразвукове дослідження, використовують доплерометрію, кардіотокографію, визначають біофізичний профіль плода, досліджують гормонопродукуючу функцію фотоплацентарного комплексу і стан мікробіоценозу статевих шляхів. Для попередження можливих ускладнень для матері і плода при багатоплідній вагітності використовують медикаментозні і немедикаментозні методи. В останні роки при багатоплідній вагітності та істміко-цервікальній недостатності і з метою її попередження застосовують песарії. Існуючі різні методи попередження ускладнень при багатоплідній вагітності не завжди ефективні, а тому виникає необхідність пошуку нових більш ефективних методів попередження цих ускладнень.

**Ключові слова:** багатоплідна вагітність; невиношування; передчасні пологи; антенатальні й перинатальні втрати; попередження ускладнень.

### **СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Данные литературы свидетельствуют о том, что за последние годы во всем мире возросло число многоплодной беременности, что обусловило внедрение в практику здравоохранения вспомогательных репродуктивных технологий. Многоплодная беременность сопровождается значительным количеством осложнений, таких, как невынашивание, преждевременные роды, анемии, гестозы, рождение детей с малой массой тела, неврологическими осложнениями и антенатальной гибелью плодов. Перинатальная смертность при многоплодии более чем в шесть раз превышает таковую при одноплодной беременности. Причиной перинатальных потерь являются глубокая недоношенность и низкие показатели массы и длины тела при рождении. Следующей причиной перинатальной заболеваемости и смертности при многоплодии является плацентарная недостаточность и задержка внутриутробного развития плодов. Особое значение имеет также тип плацентации. Примерно 80 % плацент при многоплодной беременности дихориальные, а 20 % – монохориальные. При монохориальной плаценте существуют сосудистые анастомозы между плацентарными системами кровообращения двух плодов, что может быть основой серьезных осложнений многоплодной беременности как синдром фето-фетальной трансфузии, а также обратной артериальной перфузии. При этом плод-донор маленький с задержкой развития, а плод-реципиент большой с пороками развития и часто наступает антенатальная гибель одного из плодов.

Пациентки с многоплодной беременностью составляют группу высокого риска по развитию материнских и перинатальных осложнений. До сих пор не существует единых алгоритмов, как правильно наблюдать, лечить, родоразрешать женщин с различными вариантами многоплодной беременности. Для оценок состояния внутриутробного плода проводят ультразвуковое исследование, используют доплерометрию, кардіотокографію, определяют биофізический профіль плода, исследуют гормонопродуцирующую функцию фотоплацентарного комплекса и состояние микробиоценоза половых путей. Для предупреждения возможных осложнений для матери и плода при многоплодной беременности используют медикаментозные и немедикаментозные методы. В последние годы при многоплодной беременности и истміко-цервікальній недостаточности и с целью ее предупреждения нашли применение пессарии. Существующие различные методы предупреждения осложнений при многоплодной беременности не всегда эффективны, а поэтому возникает необходимость поиска новых более эффективных методов предупреждения этих осложнений.

**Ключевые слова:** многоплодная беременность; невынашивание; преждевременные роды; антенатальные и перинатальные потери; предупреждение осложнений.

### **MODERN ASPECTS OF MULTIPLE PREGNANCY (LITERATURE REVIEW)**

Literature data indicate that in recent years a worldwide increase in the number of multiple pregnancies, which resulted in implementing public health practice of assisted reproductive technology. Multiple pregnancy is accompanied by a large number

of complications such as miscarriage, premature labor, anemia, preeclampsia, birth of children with low body weight, neurological complications and antenatal death of fetus. Perinatal mortality in multiple pregnancy is more than 6 times higher than that in singleton pregnancies. The cause of perinatal loss is deep prematurity and low rates of weight and body length at birth. Next cause of perinatal morbidity and mortality in multiple pregnancy is placental insufficiency and intrauterine growth retardation. Of particular importance is the type of placentation. Approximately 80 % of the placenta in multiple pregnancies dichorial, and 20 % – monochorial. In monochorial placenta are placental vascular anastomoses between the circulatory systems of two fetuses that can be the basis for serious complications of multiple pregnancy as a syndrome of feto-fetal transfusion and reverse arterial perfusion. There with fetus donor is small, with delayed development, and fetus recipient of large defects often occur antenatal death of one of the fetus.

Patients with multiple pregnancy up the group of high risk for the development of maternal and perinatal complications. By this time there is no single algorithm to properly monitor, treat, birth women with different versions of multiple pregnancy. For assessments of fetus carried ultrasound, Doppler is used, cardiotocography, fetal biophysical profile defining, exploring the one that agrees hormones photoplacet complex function and condition of genital tract microbiota. To prevent possible complications for mother and fetus in multiple pregnancies, drug use and drug-free methods. In recent years, in multiple pregnancies and istmicocervical insufficiency and to prevent it pessaries were used. Existing various methods of prevention of complications in multiple pregnancies are not always effective, and therefore there is a need to find new, more effective methods of preventing these complications.

**Key words:** multiple pregnancy; miscarriage; premature delivery; antenatal and perinatal loss; prevention of complications.

За останні роки в усьому світі зросла кількість багатоплідної вагітності (БВ) з 1,6 до 35,40 %, у зв'язку з чим вона стає однією з проблем сучасного акушерства. Зростання БВ зумовлено широким впровадженням у практику охорони здоров'я ефективних методик лікування безплідності, а також застосуванням допоміжних репродуктивних технологій [3–5, 13, 30].

БВ асоціюється із значним числом ускладнень, що супроводжують її з раннього гестаційного терміну. Саме і це визначає підвищений рівень антенатальних і перинатальних втрат. Найбільш значимими з них є невиношування на різних термінах гестації, передчасні пологи, а також збільшення ймовірності виникнення прееклампсії, анемії, гестаційного діабету, післяпологової кровотечі, народження дітей з малою масою тіла, неврологічними ускладненнями і антенатальною загибеллю плодів [1, 8, 20, 21, 28, 37–39]. Перинатальна смертність при багатоплідді більш ніж у 6 разів перевищує таку при одноплідній вагітності [1, 14, 27, 32, 33, 35, 36]. На думку більшості дослідників, основною причиною перинатальних втрат при багатоплідді є глибока недоношеність і низькі показники маси і довжини тіла при народженні, причому недоношеність серед інших причин посідає перше місце [2, 7, 18, 24, 29, 31, 34].

Наступною причиною перинатальної захворюваності і смертності при багатоплідді, як правило, є плацентарна недостатність і затримка внутрішньоутробного розвитку плодів [6, 7, 14, 17, 21, 24]. Особливе значення має також тип плацентажії. Приблизно 80 % плацент при БВ дихоріальні, 20 % – монохоріальні. Тип плацентажії є фактором, який суттєво впливає на перинатальну захворюваність і смертність. Монохоріальна плацента – єдина структура, яка в 90–95 % випадків містить судинні анастомози між плацентарними системами кровообігу двох плодів, що може бути основою серйозних ускладнень БВ як синдромом фето-фетальної трансфузії, а також зворотної артеріальної перфузії. При даній патології здійснюється течія крові від одного плода до другого. При цьому плід-донор маленький із затримкою розвитку, а плід-реципієнт великий з вадами розвитку і часто настає антенатальна загибель одного з плодів з подальшим розвитком ДВЗ-синдрому у живого плода. Вроджені вади розвитку при БВ спостерігаються в 2 рази частіше, ніж при одноплідній вагітності.

Перебіг вагітності і пологів при БВ ускладнює ряд факторів, найбільш значимими з них є обтяжений соматичний анамнез, вік вагітної, гінекологічні захворювання та гормональні порушення, наявність в анамнезі штучних і самовільних абортів, перенесених оперативних втручань на органах малого таза, післяпологових та післяабортних ускладнень [19, 22, 23].

Таким чином, пацієнтки з БВ складають групу високого ризику щодо розвитку материнських і перинатальних ускладнень. Для того щоб своєчасно виявити, попередити або зменшити ступінь вираженості специфічних ускладнень, необхідно знати особливості перебігу БВ і основних ризиків, пов'язаних з нею. Досі не існує єдиних алгоритмів, як правильно спостерігати, лікувати, розроджувати жінок з різними варіантами БВ [4, 14, 25].

Одним із головних факторів, що сприяє частоті розвитку двійнь, вважають рівень гіпофізарних гонадотропінів, секреція яких збільшується з віком, а також він є вищим в осіб негроїдної раси. Крім того, їх частота залежить від генетичної приналежності, наслідків застосування гормональних препаратів, у тому числі для стимуляції овуляції, лікування непліддя, а також нераціонального використання допоміжних репродуктивних технологій [8, 16, 19, 22].

Окрім клінічного обстеження і загальноприйнятих лабораторних досліджень, необхідно здійснювати ультразвуковий моніторинг ранніх термінів вагітності для встановлення елімінації одного з плодів, що спостерігається у 20–30 % випадків вагітності двійнями, а також феномену «зниклого близнюка» [5, 9, 15]. Крім того, вивчати характеристику даних трансвагінальної ехографії. У процесі ультразвукового дослідження (УЗД) визначити довжину шийки матки, діаметр внутрішнього зіву, а також величину заднього кута шийки матки та розраховувати шийковий індекс [11, 12, 19]. Дані показники допоможуть діагностувати клінічну картину істміко-цервікальної недостатності, яка у 30 % випадків призводить до загрози переривання вагітності в II триместрі [10–12].

Для оцінки стану внутрішньоутробного плода, крім УЗД, використовують доплерометрію, кардіотокографію, визначають біофізичний профіль плода [5, 12, 15, 16].

Досліджують гормонопродуруючу функцію фетоплацентарного комплексу шляхом визначення рівня плацентарного лактогену, альфа-фетопротеїну (АФП), прогесте-

рону, хоріогонічного гонадотропіну (ХГ), естріолу, кортизолу, плацентарних білків, стан мікробіоценозу статевих шляхів, протизапальних цитокінів, дисбаланс яких може бути результатом внутрішньоутробного інфікування [3, 6, 23].

БВ розглядають як універсальний фактор передчасного переривання вагітності, а тому для збереження вагітності здійснюють ряд етіопатогенетичних лікувально-профілактичних заходів із застосуванням комплексу вітамінів, антигіпоксантив, медикаментозних засобів, які покращують мікроциркуляцію, і при необхідності проводять гормональну корекцію [4, 16, 17, 23].

За останні роки для лікування істміко-цервікальної недостатності, з метою попередження невиношування і передчасних пологів на рівні внутрішнього вічка зів шийки матки накладають шви, і застосовують акушерські песарії. При БВ у терміні 15–16 тижнів ефективним виявилось профілактичне застосування акушерського розвантажувального песарія Юніон [9, 10, 11, 26].

У більшості європейських країн при БВ перевагу віддають програмованому розродженню в терміні вагітності 38 тижнів шляхом операції кесаревого розтину [14, 25].

При ретельному спостереженні і своєчасній корекції ускладнень можливі сприятливий перебіг БВ і народження здорових дітей [4, 17].

Таким чином, аналіз даних літератури свідчить про те, що БВ є досить актуальною для сучасного акушерства. Виникає необхідність у вирішенні питання виношування вагітності і народження здорових доношених дітей, оскільки невиношування і передчасні пологи є однією з найбільш частих причин антенатальних і перинатальних втрат. Існуючі медикаментозні методи і різні модифікації швів на шийку матки при істміко-цервікальній недостатності не завжди ефективні. Перспективним для збереження і пролонгування БВ є застосування розвантажувального акушерського песарія і тим більше з профілактичною метою. Звичайно, це потребує подальших досліджень.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Багатоплідна вагітність: навч. посіб. / за ред. Ю. П. Вдовиченко. – К., 2011. – 360 с.
2. Баранов І. І. Перинатальні наслідки при багатоплідних пологах / І. І. Баранов, З. З. Токова, А. А. Тадевосян // Акушерство і гінекологія. – 2012. – № 1. – С. 98–102.
3. Особливості гормональної функції фетоплацентарного комплексу при багатоплідній вагітності / А. В. Бойчук, І. М. Нікітіна, С. А. Сміян, І. М. Бегош // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – № 1. – С. 42–47.
4. Вдовиченко Ю. П. Багатоплідна вагітність. Ч. 1 (для слухача) / Ю. П. Вдовиченко, Н. Г. Гойда, О. М. Юзько. – К., 2011. – 288 с.
5. Венцівський Б. М. Патогенетичні механізми невиношування у жінок з багатоплідною вагітністю, зумовленою застосуванням допоміжних репродуктивних технологій / Б. М. Венцівський, І. В. Паладич // Здоров'я жінки. – 2016. – № 6 (112). – С. 173–176.
6. Венцівський Б. М. Роль протизапальних цитокінів у патогенезі передчасної пологової діяльності при багатоплідній вагітності, яка настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій / Б. М. Венцівський, І. В. Паладич, С. О. Авраменко // Здоров'я жінки. – 2016. – № 5 (111). – С. 73–76.
7. Гипотрофия плода при многоплодной беременности: антропологические и гемодинамические критерии ранней антенатальной диагностики / В. С. Прохорова, Н. Г. Павлова, В. В. Козлов, А. В. Новикова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2001. – № 2. – С. 50–54.
8. Говоруха І. Т. Мінімізація перинатальних ускладнень і втрат у жінок з відновленою фертильністю / І. Т. Говоруха // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Поліграф плюс, 2012. – С. 113–116.
9. Голота В. Я. Ультразвукова діагностика в прогнозуванні перебігу вагітності та пологів при багатоплідді / В. Я. Голота, С. В. Бенюк, С. В. Тачайчинова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 1. – С. 83–85.
10. Занько С. Н. Применение акушерского разгружающего песария для профилактики невынашивания беременности у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью (инструкция по применению) / С. Н. Занько, В. Г. Дородейко, А. Ю. Журавлев. – Витебск, 2000. – 7 с.
11. Занько С. Н. Предупреждение преждевременных родов с помощью акушерского разгружающего песария / С. Н. Занько, А. Ю. Журавлев // Здравоохранение. – 2004. – № 8. – С. 6–9.
12. Зарічанська Х. В. Перебіг вагітності із істміко-цервікальною недостатністю / Х. В. Зарічанська, С. Б. Ходаківський, М. С. Гуменюк // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2012. – С. 199–201.
13. Кравченко О. В. Особливості розвитку плодів та новонароджених при багатоплідній вагітності / О. В. Кравченко, С. М. Ясинівська // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2014. – С. 196–198.
14. Круть Ю. Я. Многоплодная беременность. Современный взгляд на проблему / Ю. Я. Круть, Я. В. Бабинчук // Здоров'я жінки. – 2013. – № 6. – С. 83–85.
15. Липман А. Д. Ультразвукові критерії істміко-цервікальної недостаточності / А. Д. Липман // Акушерство і гінекологія. – 1996. – № 4. – С. 5–7.
16. Мельник О. В. Клінічні аспекти перебігу вагітності та пологів при багатоплідній вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій / О. В. Мельник // Здоров'я жінки. – 2016. – № 3 (109). – С. 80–82.
17. Многоплодие: диагностика и тактика ведения беременности и родов / Л. Г. Сичинава, О. Б. Панина, С. А. Калашников [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2001. – № 1. – С. 47–51.
18. Особенности течения и перинатальные исходы у беременных с двойней / С. В. Новикова, А. А. Жарова, И. В. Климова, Е. Б. Цивцивадзе // Мать и дитя в Кузбассе. – 2010. – Спец. вып. 31. – С. 124–127.
19. Особливості перебігу багатоплідної вагітності у жінок з непліддям, лікованим із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій / Л. Г. Бойчук, О. М. Макарчук, О. М. Островська [та ін.] // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2012. – № 1. – С. 165–167.
20. Романенко Т. Г. Діагностика багатоплідної вагітності та антенатальний догляд (клінічна лекція) / Т. Г. Романенко, А. В. Ткаченко, О. І. Чайка // Здоров'я жінки. – 2015. – № 6 (102). – С. 11–15.
21. Современные проблемы многоплодной беременности / В. И. Краснополяский, С. В. Новикова, М. В. Капустина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 2. – С. 79–81.

22. Топчий Н. Э. Профилактика невынашивания и недо-нашивания многоплодной беременности / Н. Э. Топчий // Ре-продуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 2. – С. 80–82.
23. Топчий М. Е. Профілактика невиношування і недоно-шування багатоплідної вагітності : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.01 / М. Е. Топчий. – К., 2009. – 16 с.
24. Комплексная функциональная диагностика плацен-тарной недостаточности во время беременности и в родах / А. Г. Тришкин, Л. Б. Николаева, Н. В. Артымук, В. А. Колядов // Медицина в Кузбассе. – 2005. – № 7. – С. 161–162.
25. Фаткуллин И. Ф. Кесарево сечение с извлечением плодов в целом плодном пузыре при беременности двойней / И. Ф. Фаткуллин, Ф. И. Фаткуллин // Акушерство и гинеколо-гия. – 2015. – № 6. – С. 35–39.
26. Франчук О. А. Застосування розвантажуючого акушерського песарію у жінок з багатоплідною вагітністю для профілактики невиношування і передчасних пологів / О. А. Франчук, М. О. Франчук // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2015. – № 2. – С. 175–177.
27. Фукс М. А. Многоплодная беременность / М. А. Фукс, Л. Б. Маркин. – К. : Здоров'я, 1990. – 128 с.
28. Blickstein I. Multiple pregnancy. Epidemiology Gestation Prenatal outcome / I. Blickstein, L.G. Keith. – 2005: informa UKL td. – 946 p.
29. Cordero L. Mean arterial pressure in very low birth weight (801 to 1500g) / L. Cordero. – 2013.
30. Dodd G. M. Specialised antenatal elimis or women with a multiple pregnancy to improve maternal and infant outcomes / G. M. Dodd // Cochran Database of systematic Reviews. – 2008, Issue 4.
31. Fitzimmons B. P. Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations: assisted reproduction versus spontaneous conception / B. P. Fitzimmons // Am. J. Obstet. Gynecol. – Vol. 9. – P. 1162–1167.
32. Fux M. A. Multipara pregnancy / M. A. Fux. – 2008, Kyiv: Health. – 243 p.
33. Gul A. Perinatal outcomes of twin pregnancies discordant for major tetalanomalis / A. Gul // Tetal Diagn. Ther. – 2012. – Vol. 20. – P. 244–248.
34. Hack K. E. The natural course of monochorionic and dichorionic twin pregnancies: a historical cohort / K. E. Hack // Twin Res. Hum. Genet. – 2012. – Vol. 9. – P. 450–455.
35. Hack K. E. The natural course of monochorionic and dichorionic twin pregnancies: a historical cohort / K. E. Hack // Twin Res. Hum. Genet. – 2013. – Vol. 9. – P. 450–455.
36. Macyllivray I. Epidemiology of twin pregnancy semin. / I. Macyllivray // Perinatol. – 2009. – Vol. 10. – P. 4–8.
37. Perinatal outcome of monochorionic diamniotic twin pregnancies managed from early gestation at a single center / S. Nakayama, K. Ishii, H. Kawaguchi [et al.] // Obstet. Gynecol. Res. – 2012. – Vol. 38 (4). – P. 692–697.
38. Neurodevelopment of preterm born after IVF and Spontaneous multiple pregnancies [Epub ahead of print] / S. Kavuncnolu, E. Aldemir, C. Yazar [et al.] // Pediatr. Jnt. – 2016. – Vol. 16. doi: 10.1111/ped.13012.
39. Santolaya I. Twinwise more traumas / I. Santolaya, R. Faro // Clin. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 55 (1). – P. 296–306.

#### REFERENCES

1. Vdovychenko, Yu.P. (2011). Bahatoplidna vahitnist: navch. posib. [Multiple pregnancy teach. guidance]. (p. 2011-360) Kyiv [in Ukrainian].
2. Baranov, I.I., Tokova, Z.Z., & Tadevosian, A.A. (2012). Perynatalni naslidky pry bahatoplidnykh polohakh [Perinatal outcomes in multiple births]. *Akusherstvo i hinekolohiia – Obstetrics and Gynecology*, 1, 98-102 [in Ukrainian].
3. Boichuk, A.V., Nikitina, I.M., Smiiian, S.A., & Behosh, I.M. (2016). Osoblyvosti hormonalnoi funktsii fenoplatsentarnoho kompleksu pry bahatoplidnii vahitnosti [Features of hormonal function placenta in multiple pregnancies]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii – Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 1, 42-47 [in Ukrainian].
4. Vdovychenko, Yu.P., Hoida, N.H., & Yuzko, O.M. (2011). *Bahatoplidna vahitnist ch. 1. (dlia slukhacha) [Multiple pregnancy, part 1 (for the audience)]*. Kyiv [in Ukrainian].
5. Ventskivskiy, B.M., & Paladych, I.V., (2016). Patohenezhnychni mekhanizmy nevynoshuvannia u zhinok z bahatoplidnoiu vahitnistiu, zumovlenoiu zastosuvanniam dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii [Mechanisms of miscarriage in women with a multiple pregnancy derived from the use of assisted reproductive technology]. *Zdorovie zhenshchiny – Women's Health*, 6 (112), 173-176 [in Ukrainian].
6. Ventskivskiy, B.M., Paladych, I.V., & Avramenko, S.O. (2016). Rol protyzapalnykh tsytokiniv u patohenezi peredchasnoi polohovoi diialnosti pry bahatoplidnii vahitosti, yaka nastala vnaslidok zastosuvannia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii [The role of inflammatory cytokines in the pathogenesis of premature labor in multiple pregnancies that occurred as a result of assisted reproductive technologies]. *Zdorovie zhenshchiny – Women's health*, 5, (111), 73-76 [in Ukrainian].
7. Prokhorova, V.S., Pavlova, N.H., Kozlov, V.V., & Novikova, A.V. (2001). Hipotrofiya ploda pri mnohoplodnoy beremennosti: antropologicheskiye i hemodinamicheskiye kriterii rannyei antenatalnoy diagnostiki [Fetal hypotrophy in case of multiple pregnancy: anthropological and hemodynamic criteria, early antenatal diagnosis]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznyei – Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, 2, 50-50 [in Russian].
8. Hovorukha, I.T. (2012). Minimizatsiia perynatalnykh uskladnen i vtrat u zhinok z vidnovlenoiu fertylnistiu [Minimizing losses and perinatal complications in women with fertility restored]. *Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsii akusheriv-hinekolohiv Ukrainy – Proceedings of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine*, (pp.113-116), Kyiv: Polgraph plus [in Ukrainian].
9. Holota, V.Ya., Beniuk, S.V., & Tachaichynova, S.V. (2005). Ultrazvukova diahnozyka v prohnozuvanni perebihu vahitnosti ta polohiv pry bahatoplidni [Ultrasound diagnosis in predicting pregnancy and childbirth in multiple pregnancy]. *Pediatrica, akusherstvo ta hinekolohiia – Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 1, 83-85 [in Ukrainian].
10. Zanko, S.N., Dorodeiko, V.H., Zhuravlyov, A.Yu. (2000). *Preduprezhdyeniye prezhddevremennykh rodov s pomoshchyu akusherskogo razgruzhayushchego pessariya [Preventing premature labor with the help of an obstetric discharger pessary]*. Vitebsk [in Russian].
11. Zanko, S.N., & Zhuravlyov, A.Yu. (2004). *Preduprezhdeniye prezhddevremennykh rodov s pomoshchyu akusherskogo razgruzhayushchego pessariya [Preventing premature labor with the help of an obstetric discharger pessary]*. *Zdravokhranyeniye – Healthcare*, 8, 6-9 [in Russian].
12. Zarichanska, Kh.V., Khodakivskiy, S.B., & Humeniuk, M.S. (2012). Perebih vahitnosti iz istmiko-tservikalnoiu nedostatnistiu [The course of pregnancy with cervical incompetence]. *Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsii akusheriv-hinekolohiv Ukrainy – Pro-*

ceedings of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine, (pp. 199-201), Kyiv [in Ukrainian].

13. Kravchenko, O.V., & Yasynikovska, S.M. (2014). Osoblyvosti rozvytku plodiv ta novonarodzhenykh pry bahatoplidnii vahitnosti [Features of fetuses and newborns in multiple pregnancies]. *Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy – Proceedings of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine*, (pp. 196-198), Kyiv [in Ukrainian].

14. Krut, Yu.Ya., & Babynchuk, Ya.V. (2013). Mnogoplodnaya beremennost. Sovremennyi vzglyad na problemu [Multiple pregnancy. Modern look at the problem]. *Zdorovye zhenshchiny – Women's health*, 6, 83-85.

15. Lipman, A.D. (1996). Ultrazvukovye kryterii istmico-cervical insufitsyentnosti [Ultrasound criteria of istmico-cervical insufficiency]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynaecology*, 4, 5-7 [in Ukrainian].

16. Melnyk, O.V. (2016). Klinichni aspekty perebihu vahitnosti ta polohiv pry bahatoplidnii vahitnosti pislia zastosuvannya dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnologii [Clinical aspects of pregnancy and birth in multiple pregnancies after assisted reproductive technology]. *Zdorovye zhenshchiny – Women's Health*, 3, (109), 80-82 [in Ukrainian].

17. Sichinava, L.H., Panina, O.B., & Kalashnikov, S.A. (2011). Mnogoplodiye: diagnostika i taktika vedeniya beremennosti i rodov [Multiple pregnancy: diagnosis and tactics of pregnancy and childbirth]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii – Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 1, 47-51 [in Ukrainian].

18. Novikova, S.V., Zharova, A.A., Klimova, I.V., & Tsivtsivadze, E.B. (2010). Osobennosti techeniya i perinatalnye iskhody u beremennykh s dvoynyei [Features of the course and perinatal outcomes in pregnant women with twins]. *Mat i ditya v Kuzbase. Spets. vypusk – Mother and Child in Kuzbass. Special Issue*, 31, 124-127 [in Russian].

19. Boychuk, L.H., Makarchuk, O.M., & Ostrovska, O.M. (2012). Osoblyvosti perebihu bahatoplidnoi vahitnosti u zhinok z neplyddiam, likovanyim iz zastosuvanniam dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnologii [Peculiarities of multiple pregnancy in women with infertility treated with the use of assisted reproductive technology]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii – Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 1, 165-167 [in Ukrainian].

20. Romanenko, T.H., Tkachenko, A.V., & Chaika, O.I. (2015). Diahnostyka bahatoplidnoi vahitnosti ta antenatalnyi dohliad (Klinichna lektsiya) [Diagnosis of multiple pregnancy and antenatal care (Clinical lecture)]. *Zdorovye zhenshchiny – Women's Health*, 6 (102), 11-15 [in Ukrainian].

21. Krasnopolskiy, V.I., Novikova, S.V., & Kapustina, M.V. (2009). Sovremennyye problemy mnogoplodnoy beremennosti [Modern problems of multiple pregnancy]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa – Russian Journal of the Obstetrician-Gynecologist*, 2, 79-81 [in Russian].

22. Topchiy, M.E. (2007). Profilaktyka nevnynoshuvannia i nedonoshuvannia bahatoplidnoi vahitnosti [Prevention of miscarriage and malnutrition of multiple pregnancies]. *Extended abstract of candidate's thesis*. Kyiv [in Ukrainian].

23. Topchiy, M.E. (2009). Proailaktyka nevnynoshuvannia i nedonoshuvannia bahatoplidnoi vahitnosti. [Prevention of premature miscarriage and multiple pregnancy]. *Extended abstract of candidate's thesis*. Kyiv [in Ukrainian].

24. Trikshtyn, A.H., Nikolayeva, Artyum, N.V., & Koliadov, V.A. (2005). Kompleksnaya funktsionalnaya diagnostika platsentarnoy nyedostatochnosti vo vremya beremennosti i v rodakh [Complex functional diagnostics of placental insufficiency during pregnancy and childbirth]. *Meditsyna v Kuzbase – Medicine in Kuzbass*, 7, 161-162 [in Russian].

25. Fatkullin, I.F., & Fatkullin, F.I. (2015). Kesarevo secheniye s izvlecheniem plodov v tselom plodnom puzyre pri beremennosti dvoynyei [Caesarean section with extraction of fetuses in a whole fetal bladder during pregnancy twins]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 6, 35-39 [in Ukrainian].

26. Franchuk, O.A., & Franchuk, M.O. (2015). Zastosuvannia rozvantazhuicho akusherskoho pesarii u zhinok z bahatoplidnoiu vahitnistiu dlia profilaktyky nevnynoshuvannia i peredchasnykh polohiv [Application of unloading obstetric pessaries in women with a multiple pregnancy for prevention of miscarriage and premature birth]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii – Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 2, 175-177 [in Ukrainian].

27. Fuks, M.A., Markin, L.B. (1990). Mnohoplodnaya beremennost [Multiple pregnancy]. *Zdovrovia – Health*, 128 [in Ukrainian].

28. Blickstein, I., & Keith, L.G. (2005). *Multiple pregnancy. Epidemiology Gestation Prenatal outcome*. Informa UKL td.

29. Cordero, L. (2013). *Man arterial pressure in very low birth weight (801 to 1500 g)*.

30. Dodd, G.M. (2008). Specialized antenatal elimis or women with a multiple pregnancy to improve mathernal and indlant outcomes. *Cochran Database of systematic Reviews*, 4.

31. Fitzimmons, B.P. (2008). Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations: assisted reproduction versus spontaneous conception. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 9, 1162-1167.

32. Fux, M.A. (2008). *Multipara pregnancy*. Kyiv: Health.

33. Gul, A. (2012). Perinatal outcomes of twin pregnancies discordant for major tetalanomalis. *Tetal Diagn. Ther.*, 20, 244-248.

34. Hack, K.E. (2012). The natural course of monochorionic and dichorionic twin pregnancies: a historical cohort. *Twin Res. Hum. Genet.*, 9, 450-455.

35. Hack, K.E. (2013). The natural course of monochorionic and dichorionic twin pregnancies: a historical cohort. *Twin Res. Hum. Genet.*, 9, 450-455.

36. Macyllivray, I. (2009). Epidemiology of twin pregnancy semin. *Perinatol.*, 10, 4-8.

37. Nakayama, S., Ishii, K., Kawaguchi, H., Hayashi, S., Hidaka, N., Murakoshi, T., & Mitsuda, N. (2012). Perinatal outcome of monochorionic diamniotic twin pregnancies managed fromerally gestation at a single center. *Obstet. Gynacol. Res.* 38 (4), 692-697.

38. Kavuncnolu, S., Aldemir, E., & Yasar, C. (2016). Neurodevelopment of preterms born after IVF and spontaneous multiple pregnancies. *Pediatr. Jnt.*, 16 (4). doi: 10.1111/ped.13012.

39. Santolaya, I, Faro, R. (2012). Twinstwise more traubes. *Clin. Obstet Gynecol. Mar.*, 55 (1), 296-306.

Отримано 11.01.17



УДК 616.24-007.227: 616. 131-008. 331. 1:616.12-008.331.1-085  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.1.7581

©С. Б. Чечуга, М. А. Войцешина

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

## ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ТА РОЗРОДЖЕННЯ ЖІНОК ІЗ РЕЗУС-КОНФЛІКТНОЮ ВАГІТНІСТЮ

**Мета дослідження** – знизити перинатальну захворюваність і смертність у жінок із резус-конфліктною вагітністю шляхом оптимізації підходів до її ведення та тактики розродження.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз 68 історій пологів та індивідуальних карток жінок із резус-конфліктною вагітністю та проспективне обстеження 43 жінок із резус-конфліктною вагітністю, які склали основну групу. Контрольну групу склали 34 жінки із резус-негативною групою крові без титру антитіл. Дослідження проводили на базі міської лікарні «Центр матері та дитини» м. Вінниці.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У роботі проведена оцінка діагностичної цінності пікової систолічної швидкості кровотоку в середній мозковій артерії плода в поєднанні з показниками біофізичного профілю та STV-тесту як діагностичного критерію стану плода при резус-конфліктній вагітності. В результаті проведеного дослідження визначений та апробований новий підхід до пренатальної діагностики важкості стану плода при резус-конфліктній вагітності, розроблений алгоритм її комплексного ведення та показань до розродження.

**Висновок.** Запропонований ефективний та патогенетично обумовлений алгоритм ведення резус-конфліктної вагітності з визначенням пікової систолічної швидкості кровотоку в середній мозковій артерії як діагностичного критерію стану плода дозволяє зменшити кількість інвазивних процедур, частина яких супроводжується втратою вагітності, і значно поліпшити перинатальні наслідки.

**Ключові слова:** вагітність; резус-конфлікт; гемолітична хвороба новонародженого; швидкість кровотоку в середній мозковій артерії плода.

### ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И РОДРАЗРЕШЕНИЯ ЖЕНЩИН С РЕЗУС-КОНФЛИКТНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

**Цель исследования** – снизить перинатальную заболеваемость и смертность у женщин с резус-конфликтной беременностью путем оптимизации подходов к ее ведению и тактики родоразрешения.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективний аналіз 68 історій родов и індивідуальних карточек женщин с резус-конфликтной беременностью и проспективное обследование 43 женщин с резус-конфликтной беременностью, которые составили основную группу. Контрольную группу составили 34 женщины с резус-отрицательной группой крови без титра антител. Исследование проводили на базе городской больницы «Центр матери и ребенка» г. Винницы.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В работе проведена оценка диагностической ценности пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода в сочетании с показателями биофизического профиля и STV-теста как диагностического критерия состояния плода при резус-конфликтной беременности. В результате проведенного исследования определен и апробирован новый подход к пренатальной диагностике тяжести состояния плода при резус-конфликтной беременности, разработанный алгоритм ее комплексного ведения и показаний к родоразрешению.

**Вывод.** Предложенный эффективный и патогенетически обусловленный алгоритм ведения резус-конфликтной беременности с определением пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии в качестве диагностического критерия состояния плода позволяет уменьшить количество инвазивных процедур, часть которых сопровождается потерей беременности, и значительно улучшить перинатальные исходы.

**Ключевые слова:** беременность; резус-конфликт; гемолитическая болезнь новорожденного; скорость кровотока в средней мозговой артерии плода.

### MANAGEMENT TACTICS AND DELIVERY OF WOMEN WITH RH-CONFLICT PREGNANCY

**The aim of the study** – to reduce perinatal morbidity and mortality in women with Rh-conflict pregnancy by optimizing approaches to its maintenance and tactics delivery.

**Materials and Methods.** We conducted retrospective analysis of 68 birth stories and individual cards of women with Rh-conflict pregnancy and prospective survey of 43 women with Rh-conflict pregnancy, which formed the main group. The control group consisted of 34 women with Rh-negative blood group without antibody titer. The study was conducted at the Maternity Hospital «Center of Mother and Child» in Vinnytsia.

**Results and Discussion.** We evaluated the diagnostic value of peak systolic flow velocity in the middle cerebral artery of the fetus in combination with biophysical indicators and STV – test as a diagnostic test of the fetus with Rh-conflict pregnancy. The study identified and tested a new approach to prenatal diagnosis of the severity of fetal Rhesus conflict with the pregnancy, the algorithm of treatment and indications for delivery.

**Conclusions.** An efficient algorithm and pathogenetically caused by driving Rh-conflict pregnancy definition of peak systolic flow velocity in the middle cerebral artery as a diagnostic test of the fetus can reduce the number of invasive procedures, some of which are accompanied by a loss of pregnancy, and significantly improve perinatal outcomes.

**Key words:** pregnancy; rhesus-conflict; hemolytic disease of newborn; blood flow velocity in the middle cerebral artery of fetus.

**ВСТУП.** Резус-конфліктна вагітність є актуальною проблемою сучасного акушерства та неонатології. В 5–6 % випадків гемолітична хвороба новонароджених (ГХН) є причиною антенатальної загибелі плода і в 5–9 % призводить до загибелі новонароджених у ранньому неонатальному періоді. Важливим фактором, який сприяє зростанню перинатальних втрат за даної патології, є високий рівень народження вкрай незрілих дітей. Причиною цього є розродження на ранніх термінах у випадку загрози для життя плода [1–3, 5].

Діагностика ГХН довгий час була основана тільки на анамнестичних даних і оцінці сумарного титру антитіл [3, 5]. В останні десятиліття після впровадження в широку лікарську практику ультразвукової діагностики з'явилась можливість верифікувати спочатку набрякову форму ГХП, а потім – інші форми захворювання [8]. Проте, як показали подальші дослідження, подібна діагностика виявилась недосконалою, оскільки не дозволяла у всіх випадках виявити анемічний синдром у плода, що є причиною розвитку у нього набряку. Дотепер об'єктивним і достовірним методом діагностики анемічного синдрому у плода залишався кордоцентез [8]. Ще однією діагностичною процедурою, що довгий час вважалась основною в алгоритмі діагностики ГХП, був амніоцентез. Але це є інвазивні діагностичні процедури, що можуть супроводжуватися ризиком розвитку акушерських ускладнень. За даними ряду авторів, непрямим показником наявності анемії у плода може бути збільшення швидкості кровотоку в артеріях плода, що визначена за допомогою доплерометрії з використанням кольорового доплерівського картування [9]. Вперше метод визначення МСШ кровотоку в СМА плода був запропонований для діагностики важкості гемолітичної хвороби плода G. Mari et al. [9]. Зміна швидкості кровотоку в середній мозковій артерії плода відбувається дуже швидко у відповідь на гіпоксемію, що є показником адаптивної реакції перерозподілу кровотоку у плода при зниженні рівня кисню в його крові. G. Mari et al. [10] запропонували представляти отримані абсолютні величини кровотоку у вигляді МоМ, що відображало їх відхилення від медіани для відповідного терміну вагітності. Вони виявили, що анемія у плодів виявлялась значно частіше при показниках швидкості кровотоку в СМА, що перевищували 1,5 МоМ. А плоди, у яких значення МСШ були нижче 1,5 МоМ, або мали анемію легку, або не мали її взагалі [10].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – знизити перинатальну захворюваність і смертність у жінок із резус-конфліктною вагітністю шляхом оптимізації підходів до її ведення та тактики розродження.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Для вирішення поставлених завдань і мети першим етапом дослідження стало проведення ретроспективного аналізу 68 історій пологів та індивідуальних карток жінок із резус-конфліктною вагітністю. Дослідження проводили на базі міської лікарні «Центр матері та дитини» м. Вінниці за 2014–2015 роки. Другим етапом нашого дослідження було проспективне обстеження 43 жінок із резус-конфліктною вагітністю, які склали основну групу. Клінічним критерієм включення жінок до основної групи проспективного дослідження була резус-негативна група крові у жінок з наявністю титру антитіл із резус-позитивними чоловіками. Контрольну групу склали 34 жінки з резус-негативною групою крові

без титру антитіл із резус-позитивними чоловіками. Дослідження проводили на базі міської лікарні «Центр матері та дитини» м. Вінниці за 2015–2016 роки. Всім вагітним визначали рівень титру резус-антитіл, до 30 тижнів – 1 раз на місяць, після 30 тижнів – кожні 2 тижні, при різкій зміні рівня титру антитіл динаміку відслідковували кожні 3–5 днів. Всім досліджуваним групам проводили ультразвукове та доплерометричне дослідження з використанням ультразвукового апарату GE Voluson E8, що обладнаний доплерівським блоком. Біометрію плода проводили за стандартною методикою з обов'язковим вимірюванням розмірів печінки плода, товщини плаценти та кількості навколоплідних вод. Доплерометричне дослідження проводили в судинах пуповини, венозній протоці та середній мозковій артерії за стандартною методикою. При оцінці швидкості кровотоку в СМА плода конвертування отриманих результатів в МоМ проводили у спеціальній програмі на сайті <http://www.perinatology.com/calculators/MCA.htm> або <http://medicinafetalbarcelona.org/calc/>.

Також проводили оцінку біофізичного профілю плода та, з 28 тижнів, КТГ+stv test плода за допомогою монітора Sonic-Aid.

### **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.**

При ретроспективному аналізі 68 історій пологів та індивідуальних карток вагітних та породіль було виявлено, що вихідний рівень титру антитіл складав 1:4 – 1:16. Тактика ведення даних жінок була відповідно до наказів МОЗ України № 417 та № 676. Було виявлено, що у 59 жінок (86,7 %) відмічалось наростання рівня титру антитіл під час вагітності до 1:64 – 1:512. У 50 жінок (84,7 %) з них, не зважаючи на задовільний стан плода відповідно до БПП, КТГ, доплерометрії, відсутність ознак ГХП та зважаючи на термін гестації (34 тижні та більше), було проведено розродження відповідно до акушерської ситуації. 19 жінок (38 %) народили шляхом операції кесарського розтину, 31 жінка (62 %) – через природні пологові шляхи. У всіх випадках оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині життя склала у середньому 6-7 балів. У 9 дітей (18 %) розвинулася гемолітична хвороба новонароджених, жовтянична форма, легкий перебіг. Діагнози були підтверджені лабораторним визначенням гемоглобіну, гематокриту, білірубіну пуповинної крові та в динаміці. У 9 жінок з групи ретроспективного дослідження (13,3 %) були наявні УЗД-ознаки гемолітичної хвороби плода, такі, як: багатоводдя, гепатомегалія, спленомегалія, асцит та подвійний контур голівки. Титри антитіл у цих жінок були 1:16 – 1:512. Ці жінки були розроджені терміново шляхом операції кесарського розтину, враховуючи термін вагітності (30–36 тижнів) та неготовність пологових шляхів. У 8 випадках (88 %) оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині життя була 4–6 балів, на п'ятій – 5–7 балів. А в стані важкої асфіксії з оцінкою за Апгар 2 бали на першій хвилині життя народилася 1 дитина (32 тижні вагітності), що мала набрякову форму гемолітичної хвороби, важкий перебіг, та померла на 2 добу життя. У даному випадку титр антитіл був 1:32. Отже, отримані нами дані дозволяють говорити про те, що абсолютні значення рівня резус-антитіл не можуть слугувати достовірним критерієм важкості гемолітичної хвороби плода, а у більшості випадків лише відображають ступінь імунізації вагітної. В основній групі проспективного дослідження підхід до ведення вагітності був дещо зміненим. Окрім оцінки

рівня антитіл та УЗ-фетометрії, важливим діагностично цінним показником стало вимірювання швидкості кровотоку в СМА плода, а саме оцінка цієї швидкості в МоМ, що свідчить про анемію у плода. Було досліджено, що у 38 жінок (88,3 %) основної групи відмічалася збільшення швидкості кровотоку в СМА > 1,5 МоМ, що було розцінено як наявність анемії у плода, та, залежно від терміну гестації та акушерської ситуації, проведено розродження вагітних. У 30 випадках (79 %) була проведена індукція пологів, враховуючи термін гестації та готовність пологових шляхів. З них 25 жінок (83 %) народили через природні пологові шляхи, 5 (17 %) – шляхом операції кесарського розтину внаслідок дистресу плода в пологах чи неефективності індукції пологів. У 8 випадках (21 %) пологи відбулись шляхом операції кесарського розтину. З них у 6 випадках (75 %) це були передчасні пологи у терміні гестації 32–36 тижнів. І у 2 випадках (25 %) через неготовність пологових шляхів при доношеній вагітності. У 35 випадках оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині становила 7-8 балів. В стані легкої асфіксії (оцінка за Апгар 5-6 балів на першій хвилині життя) народилося 3 дитини. У всіх цих дітей була підтверджена гемолітична хвороба новонароджених, жовтянична форма, легкий перебіг. Діагнози були підтверджені лабораторним визначенням гемоглобіну, гематокриту, білірубіну пуповинної крові та в динаміці. У 5 жінок основної групи протягом вагітності не з'явилася жодних ознак гемолітичної хвороби у плода та не було підвищення швидкості кровотоку в СМА плода,

тому вони були розроджені в терміні 37 тижнів. У жодної з жінок групи контролю не було виявлено жодних ознак розвитку гемолітичної хвороби плода, тому їх розродження відбувалось залежно від акушерської ситуації. Лише у декількох випадках було діагностовано багатоводдя, але це не було розцінено як початок розвитку гемолітичної хвороби плода. Підвищення швидкості кровотоку в СМА у плодів даної групи пацієнток, за даними доплерометрії, було відсутнє, і, відповідно, лабораторні показники крові новонароджених відповідали фізіологічним показникам. Отже, проведене нами дослідження дозволило виявити, що найбільшою інформативністю для діагностики анемії плода володіє збільшення максимальної систолічної швидкості кровотоку в середній мозковій артерії плода.

**ВИСНОВКИ.** Аналіз показав, що метод визначення швидкості кровотоку в СМА плода є високочутливим і специфічним для виявлення анемії у плода і може слугувати неінвазивним індикатором терміну розродження. Спираючись на цей метод, можна пролонгувати вагітність до життєздатного віку плода, не зважаючи на рівні титру резус-антитіл та без проведення інвазивних втручань. Але, незважаючи на загальні підходи до ведення даного контингенту жінок, кожен випадок потребує індивідуального підходу до діагностики та лікування.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ** полягають у визначенні оптимальних показників швидкості кровотоку в середній мозковій артерії плода для термінового розродження.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ошовський В. І. Акушерські аспекти резус-конфліктної вагітності: діагностика, лікування, шляхи профілактики : методичні рекомендації / В. І. Ошовський, І. О. Ошовська. – К., 2013.
2. Акушерство. Справочник Каліфорнійського університета / под ред. К. Нисвандера, А. Еванса ; пер. с англ. – М. : Практика, 1999. – 704 с.
3. Васильева З. Ф. Иммунологические основы акушерской патологии / З. Ф. Васильева, В. Н. Шабалин. – М. : Медицина, 1984. – 192 с.
4. Основы перинатологии / ред. Н. П. Шабалов, Ю. В. Цвелев. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 640 с.
5. Персианинов Л. С. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного / Л. С. Персианинов, В. М. Сидельникова, И. П. Елизарова. – М. : Медицина, 1981. – 208 с.
6. Садыков Г. Ф. Гемолитическая болезнь у новорожденных / Г. Ф. Садыков, Д. П. Игнатъева. – Казань, 1988.

7. Харман К. Роль эхографии при ведении беременных с иммунопатологией / К. Харман // Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика : в II частях. Ч. II / ред. А. Фишер ; пер. с англ. – 6-е изд. – М. : Изд. дом Видар, 2004.
8. Nicolaides K. N. Failure of ultrasonographic parameters to predict the severity of fetal anemia in rhesus isoimmunization / K. N. Nicolaides // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol. 158, № 4. – P. 920–926.
9. Mari G. Fetal middle cerebral artery maximal Systolic velocity and pulsatility index as indicators of fetal anemia / G. Mari // Scientific program and abstracts of 37th Annual Meeting of the Society, for Gynecologic Investigation. – St. Louis, 1990. – P. 253.
10. Mari G. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization / G. Mari // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342, № 1. – P. 9–14.

#### REFERENCES

1. Oshovskyi, V.I. & Oshovska I.O. (2013). *Akusherski aspekty rezus-konfliktnoi vahitnosti: diahnozyka, likuvannia, shliakhy profilaktyky. [Obstetrical aspects of Rh-conflict pregnancy: diagnosis, treatment and ways of prevention.]* Kyiv [in Ukrainian].
2. Nysvander, K. & Evans, A. (Eds.). (1999). *Akusherstvo. Spravochnik Kaliforniyskogo Universiteta [Obstetrics. Directory of the University of California]*. Moscow [in Russian].
3. Vasyleva, Z.F. & Shabalyn, V.N. (1984). *Immunologicheskie osnovy akusherskoy patologii. [Immunological basis of obstetrical pathology]*. Moscow: Meditsina [in Russian].

4. Shabalov, N.P. & Tsvelev, Yu.V. (Eds.) (2004). *Osnovy perinatologii [Fundamentals of Perinatology]*. Moscow: MEDpress-inform. [in Russian].
5. Persianinov, L.S., Sidelnikova, V.M. & Elizarova, I.P. (1981). *Gemoliticheskaya bolezni ploda i novorozhdennogo. [Hemolytic disease of the fetus and newborn]*. Moscow: Meditsina [in Russian].
6. Sadykov, G.F. & Ignateva, D.P. (1988). *Gemoliticheskaya bolezni u novorozhdennykh. [Hemolytic disease in newborns]*. Kazan [in Russian].

7. Harman, K. (Eds.) (2004). Rol egografii pri vedenii beremennyh s immunopatologiyey. [The role of echography in the management of pregnant women with immunopathology]. *Ehografiya v akusherstve i ginekologii. Teoriya i praktika. [Echography in obstetrics and gynecology. Theory and practice].* (Trans.). (6<sup>th</sup> ed.). Moscow: Vidar [in Russian].

8. Nicolaides, K.H. (1988). Failure of ultrasonographic parameters to predict the severity of fetal anemia in rhesus

isoimmunization. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 158, 4, 920-926.

9. Mari, G. (1990). Fetal middle cerebral artery maximal Systolic velocity and pulsality index as indicators of fetal anemia. *Scientific program and abstracts of 37th Annual Meeting of the Society, for Gynecologic Investigation*, 253. St. Louis.

10. Mari, G. (2000). Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *New England Journal of Medicine*, 342, 1, 9-14.

Отримано 16.01.17

УДК 618.3-06:616.71-003.84+616.393  
DOI 10.11603/24116-4944.2017.1.7437

©Л. П. Шелестова, Р. С. Аллахвердієв

Донецький національний медичний університет

## ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ В ЖІНОК ІЗ ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА НА ПРЕГРАВІДАРНОМУ ЕТАПІ ТА ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

**Мета дослідження** – визначення поширеності остеопенічного синдрому й оцінка ефективності використання комбінованого препарату карбонату кальцію та холекальциферолу в жінок із дефіцитом маси тіла на прегравідарному етапі та під час вагітності.

**Матеріали та методи.** У дослідження увійшли 130 жінок із дефіцитом маси тіла, які були рандомізовані на дві групи: 65 жінок, ведення яких здійснювалося традиційно, згідно з протоколами, затвердженими МОЗ України, і 65 жінок, які додатково отримували комбінований препарат карбонату кальцію та холекальциферолу. Також обстежено 35 жінок з нормальною масою тіла.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Остеопенічний синдром на прегравідарному етапі спостерігається у 32,3 % жінок із дефіцитом маси тіла і в жодній з нормальною масою тіла ( $P < 0,001$ ), на початку вагітності – у 36,6 % проти 5,7 % ( $P = 0,003$ ), а напередодні пологів – у 51,4 % проти 11,4 % ( $P = 0,001$ ). У жінок із дефіцитом маси тіла ще на прегравідарному етапі відбуваються порушення кісткового метаболізму, а настання вагітності на тлі зниженої щільності кісткової тканини сприяє посиленню порушень кісткового обміну. Проведений аналіз результатів, на підставі принципів доказової медицини, вказує на ефективність призначення жінкам із дефіцитом маси тіла комбінованого препарату кальцію з вираженою остеопротекторною властивістю, завдяки якому частота остеопенії зменшується з 51,4 до 16,0 %, зниження абсолютного ризику складає 35,4 % (95 % ДІ 16,3–54,4 %), зниження відносного ризику (68,0 % (95 % ДІ 36,7–84,7 %)) відповідає клінічно значимому ефекту.

**Висновок.** Доведена висока клінічна ефективність використання комбінованого препарату кальцію з вираженою остеопротекторною властивістю щодо профілактики та лікування остеопенічного синдрому в жінок із дефіцитом маси тіла.

**Ключові слова:** дефіцит маси тіла; прегравідарний етап; вагітність; остеопенічний синдром; профілактика; лікування.

## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН С ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА НА ПРЕГРАВИДАРНОМ ЭТАПЕ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

**Цель исследования** – определение распространенности остеопенического синдрома и оценка эффективности использования комбинированного препарата карбоната кальция и холекальциферола у женщин с дефицитом массы тела на прегравидарном этапе и во время беременности.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 130 женщин с дефицитом массы тела, которые были рандомизированы на две группы: 65 женщин, ведение которых осуществлялось традиционно, согласно протоколам, утвержденным МЗ Украины, и 65 женщин, которые дополнительно получали комбинированный препарат карбоната кальция и холекальциферола. Также обследовано 35 женщин с нормальной массой тела.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Остеопенический синдром на прегравидарном этапе наблюдается у 32,3 % женщин с дефицитом массы тела и ни в одном случае при нормальной массе тела ( $P < 0,001$ ), в начале беременности – в 36,6 % против 5,7 % ( $P = 0,003$ ), а накануне родов – у 51,4 % против 11,4 % ( $P = 0,001$ ). У женщин с дефицитом массы тела еще на прегравидарном этапе происходят нарушения костного метаболизма, а наступление беременности на фоне пониженной плотности костной ткани способствует усилению нарушений костного обмена. Проведенный анализ результатов, на основании принципов доказательной медицины, указывает на эффективность назначения женщинам с дефицитом массы тела комбинированного препарата кальция с выраженным остеопротекторным действием, благодаря которому частота остеопении уменьшается с 51,4 до 16,0 %, снижение абсолютного риска составляет 35,4 % (95 % ДИ 16,3–54,4 %), снижение относительного риска (68,0 % (95 % ДИ 36,7–84,7 %)) соответствует клинически значимому эффекту.

**Вывод.** Доказана высокая клиническая эффективность использования комбинированного препарата кальция с выраженным остеопротекторным действием для профилактики и лечения остеопенического синдрома у женщин с дефицитом массы тела.

**Ключевые слова:** дефицит массы тела; прегравидарный этап; беременность; остеопенический синдром; профилактика; лечение.

## PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPENIC SYNDROME IN WOMEN WITH DEFICIENCY OF BODY WEIGHT ON THE PREGRAVID STAGE AND DURING PREGNANCY

**The aim of the study** – determination of the prevalence of osteopenic syndrome and assessing the effectiveness a combined preparation of calcium carbonate and cholecalciferol in women with deficiency of body weight on the pregravid stage and during pregnancy.

**Materials and Methods.** The study included 130 women with deficiency of body weight who were randomized into two groups: 65 women, are maintained by the traditionally according to protocols approved by the Ministry of Health of Ukraine, and 65 women who received supplemental combined preparation of calcium carbonate and cholecalciferol. Also, there were examined 35 women with normal body weight.

**Results and Discussion.** Osteopenic syndrome on the pregravid stage was observed in 32.3 % of women with deficiency of body weight, and in no one case with normal body weight ( $P < 0.001$ ), at the start of pregnancy — 36.6 % versus 5.7 % ( $P = 0.003$ ), and before birth — in 51.4 % versus 11.4 % ( $P = 0.001$ ). In women with deficiency of body weight, on the pregravid stage there

are disturbances of bone metabolism, and pregnancy on the background of decreased bone density enhances bone metabolism disorders. The analysis of the results based on the principles of evidence-based medicine indicates the effectiveness of the appointment of women with deficiency of body weight combined preparation of calcium carbonate and cholecalciferol with a pronounced osteoprotective effect whereby osteopenia frequency decreases from 51.4 % to 16.0 %, the absolute risk reduction was 35.4 % (95 % CI 16.3–54.4 %), relative risk reduction (68.0 % (95 % CI 36.7–84.7 %)) corresponds to a clinically significant effect.

**Conclusion.** We proved the high clinical efficiency of use combining of the drug with a combined preparation of calcium carbonate and cholecalciferol with a pronounced osteoprotective effect for the prevention and treatment of osteopenic syndrome in women with deficiency of body weight.

**Key words:** deficiency of body weight; pregravid stage; pregnancy; osteopenic syndrome; prevention and treatment.

**ВСТУП.** Дефіцит маси тіла (ДМТ) є одним із провідних факторів розвитку остеопенії і остеопорозу [1, 2], а жінки з низькою масою тіла входять до групи ризику за розвитком зниження мінеральної щільності кісткової тканини [3, 4].

Необхідність своєчасної діагностики, профілактики та лікування остеопенії у жінок із ДМТ ще на етапі планування вагітності обумовлена тим фактом, що патологічні зміни кісткової тканини, які спостерігаються у жінок із ДМТ, є сприятливим фактором розвитку акушерських і перинатальних ускладнень.

Робіт, які присвячені динамічному вивченню особливостей кістково-мінерального обміну в жінок із ДМТ на прегравідарному етапі та під час вагітності, в доступній літературі ми не знайшли.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – визначення поширеності остеопенічного синдрому та оцінка ефективності використання комбінованого препарату карбонату кальцію та холекальциферолу в жінок із дефіцитом маси тіла на прегравідарному етапі та під час вагітності.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** У дослідження увійшли 130 жінок із ДМТ, які були рандомізовані на дві групи: 65 жінок, ведення яких здійснювалося традиційно, згідно з протоколами, затвердженими МОЗ України (група традиційних заходів), та 65 жінок, які додатково отримували комбінований препарат карбонату кальцію та холекальциферолу (група запропонованих заходів). Також у дослідження увійшли 35 жінок з нормальною масою тіла (НМТ).

Через те, що не всі жінки з ДМТ завагітніли, а також через мимовільні аборти та передчасні пологи, кількість обстежених жінок під час вагітності зменшилась. У групі запропонованих заходів їх стало 50, у групі традиційних заходів – 41 на початку вагітності та 37 – напередодні пологів.

Комбінований препарат карбонату кальцію 1250 мг та холекальциферолу 200 МО призначався перорально:

– тричі на добу – у випадках порушення кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму на прегравідарному етапі три курси по 6 тижнів, перерва між курсами місяць і під час вагітності у 10–12, 20–22 та 30–32 тижні гестації;

– двічі на добу – за відсутності порушень кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму на прегравідарному етапі три курси по 4 тижні, перерва між курсами місяць і під час вагітності у 10–12, 20–22 та 30–32 тижні гестації.

Визначення ДМТ проводили згідно з рекомендаціями ВООЗ (1997) за індексом маси тіла.

Дослідження мінеральної щільності кісткової тканини проводили з використанням ультразвукового денситометричного апарату Omnisense 7000. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, оцінка стану кісткової тканини проводилась

за Т-критерієм, який відображає відхилення від пікових значень мінеральної щільності кісткової тканини у молодих здорових жінок. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини на 1–2,5 стандартних відхилень (SB) розцінювалося як остеопенія або доклінічний остеопороз, більш ніж на 2,5 SB – як остеопороз.

Обробку та аналіз даних статистичної інформації проводили з використанням програмного комплексу SPSS Statistics 17.0. Порівняння якісних ознак виконували за допомогою аналізу таблиць зв'язаності із застосуванням критерію  $\chi^2$  Пірсона (Pearson Chi-square). Щодо чотири-пільних таблиць (для 1 ступеня свободи) використали поправку Єтса (Yates's correction).

У роботі наведені параметри щодо визначення ефективності лікування, які використовують у проспективних дослідженнях, що рекомендується надавати з позицій доказової медицини.

Зниження абсолютного ризику (Absolute risk reduction, ARR) – абсолютна арифметична різниця в частоті несприятливих наслідків між групами.

Зниження відносного ризику (Relative Risk Reduction, RRR) – відносне зменшення частоти несприятливих наслідків.

Число хворих, яких необхідно лікувати (Number needed to treat, NNT), – спосіб оцінки відносної ефективності двох методів лікування, що показує, яку кількість пацієнтів необхідно піддати лікуванню запропонованими заходами щодо попередження одного випадку результату, що вивчається (ускладнення).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.**

Результати ультразвукового остеоденситометричного дослідження мінеральної щільності кісткової тканини на етапі прегравідарної підготовки переконливо показали її відмінності у жінок із ДМТ, порівняно з жінками з НМТ. Так, остеопенічний синдром був виявлений у кожній третій жінки із ДМТ (35,4 % (23 із 65) – групи запропонованих заходів; 32,3 % (21 із 65) – групи традиційних заходів, тоді як у жінок із НМТ не зареєстровано жодного випадку остеопенічного синдрому.

Оцінка структури остеопенічного синдрому у жінок із ДМТ показала, що найчастішим був перший ступінь остеопенії (Т-критерій від -1 до -1,5 SD), який зареєстровано у 15,4 % жінок групи запропонованих заходів і 13,8 % – групи традиційних заходів; другий ступінь (від -1,5 до -2 SD) був відзначений у 9,2 % і 7,7 %; третій ступінь (від -2 до -2,5) – у 7,7 % і 6,2 %, а остеопороз (нижче -2,5 SD) – у 3,1 % і 4,6 % відповідно. Отже, за частотою та структурою остеопенічного синдрому групи з ДМТ були подібними ( $\chi^2_{(4)} = 0,501, P = 0,973$ ).

Всі жінки, у яких під час ультразвукової денситометрії виявлено зниження мінеральної щільності кісткової

тканини, мали клінічні ознаки кальцієвої недостатності у вигляді парестезії, скорочення м'язів, болю в кістках гомілок, таза і хребті, зміни ходи, підвищення стомлюваності, загострення каріозної хвороби зубів.

У разі підготовки до вагітності жінок із ДМТ з включенням запропонованих заходів спостерігалось деяке поліпшення мінеральної щільності кісткової тканини, через що остеопенічний синдром різного ступеня вираженості діагностовано у 13 (20,0 %) жінок цієї групи та у 19 (29,2 %) пацієнток групи традиційних заходів, але статистично значущої різниці з групою жінок, які отримували традиційне лікування, не відзначено ( $\chi^2_{(1)} = 1,036$ ,  $P = 0,309$ ). Це пояснюється тим, що для відновлення мінеральної щільності кісткової тканини потрібний певний час [5].

Через те, що порушення кістково-мінерального обміну під час вагітності відбуваються не тільки на кістковій тканині жінки, а й на розвитку плода [6, 7], пильної уваги, на нашу думку, потребує проблема профілактики та усунення патологічних змін кістково-мінерального обміну в жінок із настанням та розвитком вагітності, особливо в жінок із ДМТ. Тому під час вагітності жінки продовжували отримувати розроблені лікувально-профілактичні заходи, а щодо оцінки їх ефективності дослідження проводились на початку вагітності та напередодні пологів.

Отримані результати ультразвукового остеоденситометричного дослідження мінеральної щільності кісткової тканини на початку вагітності переконливо доводять перевагу запропонованих, тобто використання препарату карбонату кальцію та холекальциферолу. Так, частота остеопенічного синдрому в групі жінок, які отримували запропоновані заходи, була статистично значуще меншою, ніж у групі жінок, які отримували традиційні заходи (відповідно, 14,0 % (7 із 50) і 36,6 % (15 із 41),  $\chi^2_{(1)} = 5,097$ ,  $P = 0,024$ ). За структурою остеопенічного синдрому знов таки частіше відзначали перший ступінь (запропоновані заходи – 8,0 %, традиційні – 17,1 %), дещо рідше другий (4,0 % і 9,8 %) та третій ступінь (4,0 % і 8,1 %), а остеопороз мав місце тільки у жінок групи традиційного ведення (2,0 %).

За нашими даними, з настанням вагітності у 5,7 % (2 із 35) жінок із НМТ зареєстровано перший ступінь остеопенічного синдрому, що було значно менше, ніж у жінок із ДМТ при традиційному підході ( $\chi^2_{(1)} = 8,661$ ,  $P = 0,003$ ).

Дослідження мінеральної щільності кісткової тканини напередодні пологів показали, що в жінок, які отримували запропоновані заходи, остеопенічний синдром різного ступеня тяжкості спостерігався у такої ж частки, що й на початку вагітності. При традиційному підході на початку вагітності ознаки остеопенічного синдрому були зареєстровані в кожній третій жінки, а напередодні пологів – вже в кожній другій. У групі вагітних із НМТ кількість жінок з остеопенічним синдромом збільшилася до 11,4 % (4 із

35), але за порівнянням з групою вагітних з ДМТ традиційного підходу відзначена статистично значуща різниця ( $\chi^2_{(1)} = 11,414$ ,  $P = 0,001$ ). Отже, відносний ризик остеопенії у вагітних із ДМТ при традиційному підході був вищий у 4,5 раза (95 % ДІ 1,7–11,9), порівняно з вагітними з НМТ.

Порівняння, залежно від отриманих лікувально-профілактичних заходів, виявило статистично значиму різницю між групами (запропоновані заходи 16,0 % (8 із 50), традиційні – 51,4 % (19 із 37),  $P = 0,001$ ), отже, зниження абсолютного ризику склало 35,4 % (95 % ДІ 16,3–54,4). Відносний ризик 0,31 (95 % ДІ 0,15–0,63) означав, що у групі запропонованого лікування ризик остеопенії був утричі нижчий, ніж у групі традиційного ведення. Зниження відносного ризику, який склав 68,0 % (95 % ДІ 36,7–84,7), відповідало клінічно значимому ефекту запропонованого лікування (більше 50 %). З клінічної точки зору, показник число хворих, яких необхідно лікувати, у нашому дослідженні свідчив, що для запобігання одному випадку остеопенічного синдрому запропонованими заходами додатково необхідно пролікувати трьох (2,8 95 % ДІ 1,8–6,1) пацієнток із ДМТ.

Таким чином, під час проведеного дослідження визначено, що в жінок із ДМТ ще на прегравідарному етапі відбуваються порушення кісткового метаболізму, а настання вагітності на тлі зниженої щільності кісткової тканини сприяє посиленню порушень кісткового обміну.

У зв'язку з тим, що в умовах дисметаболізму при ДМТ порушення кістково-мінерального обміну призводять до розвитку акушерських ускладнень, починати їх профілактику необхідно саме з відновлення функції кісткової тканини та її захисту ще на етапі планування вагітності. Розуміння цієї проблеми зумовлює необхідність проведення лікувально-профілактичних заходів із включенням препаратів, які посилюють остеопротекторний захист.

**ВИСНОВКИ.** Остеопенічний синдром на прегравідарному етапі спостерігається у 32,3 % у жінок із ДМТ і у жодної за НМТ ( $P < 0,001$ ), на початку вагітності – у 36,6 % проти 5,7 % ( $P = 0,003$ ), а напередодні пологів – у 51,4 % проти 11,4 % ( $P = 0,001$ ).

Проведений аналіз результатів на підставі принципів доказової медицини вказує на ефективність призначення жінкам із ДМТ комбінованого препарату кальцію з вираженою остеопротекторною властивістю, завдяки якому частота остеопенії зменшилася з 51,4 до 16,0 %, зниження абсолютного ризику склало 35,4 % (95 % ДІ 16,3–54,4), зниження відносного ризику (68,0 % (95 % ДІ 36,7–84,7)) відповідає клінічно значимому ефекту.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Перспективним є подальше дослідження щодо оцінки ефективності використання комбінованого препарату карбонату кальцію та холекальциферолу в жінок із дефіцитом маси тіла на стан плода.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алиментарные факторы риска развития остеопороза / В. М. Коденцова, О. А. Вржесинская, А. А. Светикова, Б. С. Каганов // Вопросы питания. – 2009. – Т. 178, № 1. – С. 22–32.
2. Сорока Н. Ф. Факторы риска и патогенез остеопороза / Н. Ф. Сорока, А. П. Шепелькевич, З. В. Забаровская // Здравоохранение. – 2007. – № 5. – С. 10–16.

3. Гаспарян Н. Д. Нарушение минерального обмена и его коррекция у беременных с остеопенией / Н. Д. Гаспарян, Е. А. Лебедева // XI Конгресс педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2007. – С. 42.

4. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness / B. W. Hollis,

D. Johnson, T. C. Hulsey [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2011. – Vol. 26, N 10. – P. 2341–2357.

5. Щербавская Э. А. Патофизиологические аспекты остеопении и остеопороза при беременности / Э. А. Щербавская, Б. И. Гельцер // *Российские медицинские вести.* – 2003. – Т. 8, № 2. – С. 28–33.

### REFERENCES

1. Kodentsova, V.M., Vrzhesinskaya, O.A., Svetikova, A.A. & Kaganov B.S. (2009). Alimentarnye faktory riska razvitiya osteoporoza [Alimentary risk factors for osteoporosis]. *Voprosy pitaniya – Nutrition Issues*, 178(1), 22-32 [in Russian].

2. Soroka, N.F., Shepelkevich, A.P. & Zabarovskaya Z.V. (2007). Faktory riska i patogenez osteoporoza [Risk factors and pathogenesis of osteoporosis]. *Zdravoohranenie – Healthcare*, 5, 10-16 [in Russian].

3. Gasparyan, N.D. & Lebedeva, E.A. (2007). Narushenie mineralnogo obmena i ego korrektsiya u beremennyh s osteopeniy [Disturbance of mineral metabolism and its correction in pregnant women with osteopenia]. *XI Kongress pediatrov Rossii «Aktualnye problemy pediatrii» – XI Congress of Pediatrician in Russia “Actual Problems in Pediatrics”*. Moscow [in Russian].

4. Hollis, B.W, Johnson, D., Hulsey, T.C., Ebeling M. & Wagner C.L. (2011). Vitamin D supplementation during

6. Недостатність вітаміну D в генезі порушень репродуктивного здоров'я / Т. Ф. Татарчук, О. В. Булашенко, І. М. Капшук, В. О. Тарнопольська // *Український медичний часопис.* – 2015. – № 5 (109). – С. 56–61.

7. Fetal programming and the etiology of osteoporosis / W. Pieńkowski, H. Wolski, K. Drews, A. Seremak-Mrozikiewicz // *Ginekol. Pol.* – 2015. – Vol. 86, No. 8. – P. 622–625.

pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J. Bone Miner. Res.*, 26 (10), 2341-2357. doi: 10.1002/jbmr.463

5. Shcherbavskaya, E.A. & Geltser, B.I. (2003). Patofiziologicheskie aspekty osteopenii i osteoporoza pri beremennosti [Pathophysiological aspects of osteopenia and osteoporosis in pregnancy]. *Rossiyskie Meditsinskie Vesti – Russian Medical News*, 8 (2), 28-33 [in Russian].

6. Tatarchuk, T.F., Bulavenko, O.V., Kapshuk, I.M. & Tarnopolska, V.O. (2015). Nedostatnist vitaminu D v henezi porushen reproduktyvnoho zdorovia [Vitamin D deficiency in the genesis of reproductive health violations]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys – Ukrainian Medical Journal*, 109, 56-61 [in Ukrainian].

7. Pieńkowski, W., Wolski, H., Drews, K. & Seremak-Mrozikiewicz, A. (2015) Fetal programming and the etiology of osteoporosis. *Ginekol Pol.*, 86 (8), 622-625.

Отримано 12.01.17



## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. Журнал виходить 2 рази на рік.
2. Можливий друк українською, російською або англійською мовою.
3. Стаття повинна мати рекомендацію до друку з підписом керівника установи та експертний висновок про можливість відкритої публікації, завірений печаткою. Під текстом статті обов'язкові підписи всіх авторів. Особливо необхідно вказати прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання, місце роботи, посаду, електронну адресу кожного автора, а також прізвище, ім'я, по батькові, адресу, e-mail, телефон і факс автора, з яким можна вести листування та переговори.
4. Обсяг оригінальної статті, включаючи таблиці, рисунки, список літератури, резюме, повинен мати не менше 5 сторінок тексту.
5. Статтю треба друкувати на одній стороні аркуша формату А4 із розміщенням 1800–2000 друківаних знаків на сторінці (поля: верхнє і нижнє – по 2,5 см, 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](mailto:journaltdmy@gmail.com), а також зареєструватися через форму OJS на сайті <http://ojs.tdmu.edu.ua>.
6. Рисунки слід готувати у форматах JPG, TIF, CDR, надсилати роздрукованими у 2 примірниках, а також у вигляді окремого графічного файлу. При скануванні потрібно забезпечити роздільну здатність зображення 300 dpi. Пріоритетним є надсилання оригіналів ілюстрацій. На звороті кожної ілюстрації необхідно вказати її номер, прізвища авторів і відмітки «Верх», «Низ». У підписах до мікрофотографій слід зазначити збільшення і метод фарбування матеріалу. Фотографії повинні бути контрастними, рисунки – чіткими. Таблиці повинні мати короткі заголовки і власну нумерацію. Відтворення одного й того ж матеріалу у вигляді таблиць і рисунків не допускається. Діаграми, графіки бажано створювати у програмі Microsoft Excel. Невеликі за об'ємом ілюстрації можна розміщувати по ходу тексту статті. Для формул варто використовувати редактор формул Microsoft Equation.
7. Статті треба писати з дотриманням основних вимог ДСТУ 3008-95 «Документація. Звіти у сфері науки і техніки. Структура і правила оформлення» за такою схемою:

УДК

**Ініціали і прізвища авторів** українською, російською та англійською мовами

*Повна назва установи*

**Назва роботи** (великими літерами)

Назва статті й резюме українською, російською та англійською (структуровані: мета дослідження; матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення; висновки) мовами (250–300 слів)

**Ключові слова** українською, російською та англійською мовами (до 8 слів)

**ВСТУП.** (Постановка проблеми в загальному вигляді, її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями, аналіз останніх опублікованих досліджень, у яких започатковано розв'язання даної проблеми, виділення не вирішеної частини загальної проблеми, якій присвячена означена робота.)

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ**

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** (Викладення об'єкта дослідження і методик, опис яких повинен бути достатнім для розуміння їх доцільності й можливості відтворення. У разі проведення експериментальних досліджень слід вказувати вид, стать, кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов'язаних із завданням тваринам болю, метод евтаназії. Обов'язковим є зазначення методик статистичного аналізу з обґрунтуванням вибору критеріїв достовірності оцінок.)

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** (Викладення основного фактичного матеріалу, повне обґрунтування отриманих наукових результатів, висловлення власного судження щодо одержаних результатів, порівняння його з тлумаченням подібних даних, наведених іншими авторами.)

**ВИСНОВКИ.**

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** (Подання бачення автора перспективності подальших шляхів розв'язання проблеми, висвітленої в роботі.)

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ** (друкування в порядку згадування джерел у квадратних дужках) формується двома блоками: традиційним та додатковим для закордонних баз даних (references).

**Вимоги до оформлення списку джерел у розділі СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

- Джерела оформляються згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006.
- Відсоткове співвідношення самоцитування – не більше 30 %, тобто якщо Ви використали 10 посилань, то з них Ваших робіт може бути не більше 3.

**Вимоги до оформлення додаткового списку літератури (REFERENCES)**

• Якщо наукова праця написана мовою, що використовує кириличний алфавіт, то її бібліографічний опис необхідно транслітерувати латинськими літерами, структурувати так:

– прізвище(а) й ініціали автора(ів) (транслітерація);

– рік публікації у круглих дужках;

– транслітерована назва публікації, назва англійською мовою у квадратних дужках;

– транслітерована назва джерела (журналу, конференції), через тире назва англійською мовою;

– вихідні дані (місце видання, сторінки) англійською мовою, залишаючи назву видавництва транслітерованою.

У кінці бібліографічного опису додати [in Ukrainian] чи [in Russian] відповідно.

• Транслітерація прізвищ авторів, залежно від мови оригіналу джерела, виконується відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 року № 55 «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латинцею» (для української мови) або вимог системи VGN/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.